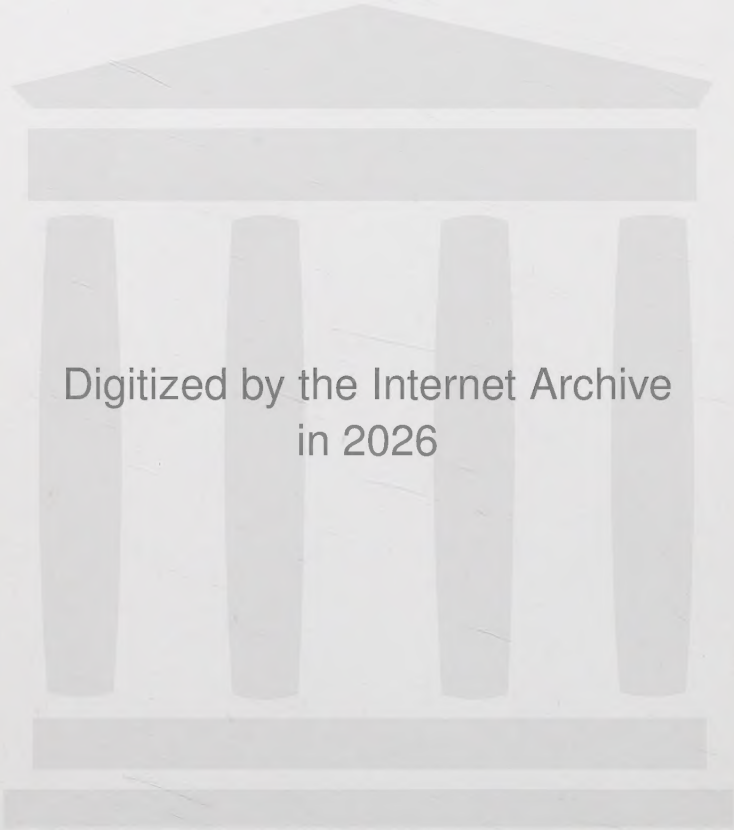
Krankheitsbilder aus dem Formenkreis des rheumatischen Fiebers

RICHARD HAVEL

1968


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0096

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

KRANKHEITSBILDER AUS DEM FORMENKREIS DES RHEUMATISCHEN FIEBERS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung
der
Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Richard Havel

aus
München

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Hartwig Mathies
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Walter Seitz
Dekan:	Prof. Dr. med F. Holle
Tag der mündlichen Prüfung:	9. Januar 1968

UNIV. LEIDEN BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	Die akute Polyarthritis und ihre Verlaufsformen	1
B.	Die Verläufe der subakuten Polyarthritis des rheumatischen Fiebers	4
C.	Atypische Verlaufsformen des rheumatischen Fiebers und "abortives rheumatisches Fieber"	7
D.	Der Verlaufswandel des rheumatischen Fiebers	11
E.	Epidemiologie der akuten Polyarthritis	17
F.	Diskutierte ätiologische Momente	25
G.	Streptokokken-Serologie	30
H.	Das Verhalten des Antistreptolysintiters	40
I.	Differentialdiagnostische Charakteristika	43
Kasuistik		45
1.	Akute Verlaufsformen	46
2.	Akut-protrahierte Verlaufsformen	50
3.	Subakute Polyarthritis	51
4.	Chronische Verlaufsformen (mit und ohne Remissionen)	53
5.	Streptokokken-Rheumatismus ohne Gelenkbeteiligung	57
Diskussion		59
Literaturverzeichnis		65

Der akute Rheumatismus ist der häufigste und sicher der repräsentativste Vertreter infektiöser Rheumatitiden, und der beta-hämolytische Streptokokkus A die wichtigste Ursache - erklärte Professor S. de Sèze im Jahre 1963.

Jedoch stellt das Gelenkgeschehen der Arthritis nur ein Symptom dar, das sogar fehlen kann. Der Ausdruck "Rheumatisches Fieber" ist die Folge dieser Erkenntnis. Der Formenkreis des rheumatischen Fiebers überschneidet sich symptomatologisch breit mit dem der chronischen Polyarthritis in bezug auf den Beginn, Beteiligung der Gelenke, Herzbeteiligung, Antistreptolysin- oder Hämagglutinationstiter; trotzdem handelt es sich um zwei nosologische Typen (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

A. DIE AKUTE POLYARTHRITIS UND IHRE VERLAUFSFORMEN

Der Rheumatismus acutus (rheumatisches Fieber, akuter entzündlicher Rheumatismus, akute rheumatische Polyarthritis) ist eine Folgeerscheinung einer meist in den Luftwegen lokalisierten Infektion mit beta-hämolytischen Streptokokken Gruppe A (R. Lancefield, 1928-1944).

Unklar bleibt nach wie vor die Pathogenese dieser Erkrankung. Auf Grund großer epidemiologischer Studien unter Soldaten der amerikanischen Armee wurde es bekannt, daß nur in einem kleinen Prozentsatz - ca. 3 % - der akuten Streptokokkeninfektionen ein rheumatisches Fieber nachfolgt (13, 15, 16). Es ist deshalb wahrscheinlich, daß auch andere, von den Streptokokkeninfektionen unabhängige, bislang unbekannte endogene und exogene Faktoren bei der Entstehung des akuten Rheumatismus beteiligt sind (Erbfaktor, Alter, nervale und humorale Faktoren, Milieu, Klima und Jahreszeiten, Rasse, Geschlecht, Kollektivleben, Ernährung etc.) (13, 21).

Der Verlauf des akuten Rheumatismus ist bald akutmonozyklisch, bald schleichend protrahiert, bald intermittierend-polyzyklisch. Klassische Krankheitsbilder finden sich vor allem bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen. Bei Kranken im vierten Dezennium ist der Verlauf dagegen meist subakut und abgeschwächt. Bei Kindern stehen im allgemeinen die kardiovaskulären Läsionen im Zentrum der Krankheit. BLAND und JONES (17) und WILSON (18) geben eine Herzbeteiligung in 60-98 % der Fälle bei rheumatischem Fieber im Kindesalter an. KEITH (14) gibt im Jahre 1941 bei der gesamten Schuljugend in Großbritannien 0,10-2,8 %, in USA 0,9-1,36 % und in Kanada 0,36-3,92 % der rheuma-

tischen Herzerkrankungen an. MAY G. WILSON (20) betont, daß das rheumatische Fieber eine wesentliche Krankheit des Kindesalters ist. Die Herzbeteiligung hält er für das Kardinalsymptom des rheumatischen Fiebers des Kindesalters: Er gibt 45 % von akuten und 48 % von subakuten Karditiden bei rheumatischem Fieber der Kinder an. Die Häufigkeit der Herzerkrankungen bei rheumatischem Fieber ist umstritten, und die Statistiken geben die Prozentsätze der erwachsenen Patienten mit Herzbefall zwischen 10 % und 20 % an (21), aber erst nach langen Jahren kann das Ausbleiben jeglicher kardinalen Folgeerscheinungen mit Sicherheit angenommen werden. BLAND und JONES (17) haben diese Tatsache neu belegt: Von 1 000 Patienten mit akuter rheumatischer Polyarthritis hatten 347 nach ihrer Genesung keine Herzbefunde gezeigt; 20 Jahre später stellten beide Autoren bei 154 dieser Patienten ein Herzleiden fest. Auch WILSON (18) erinnert den subklinischen Herzbefall mit später Diagnose. Bei Erwachsenen kommen die Formen des rheumatischen Fiebers mit reiner Gelenkbeteiligung oder mit nur leichten gleichzeitigen Befall innerer Organe doch am häufigsten vor.

Die American Heart Association veröffentlichte im Jahre 1956 die für das rheumatische Fieber entscheidenden diagnostischen Kriterien von JONES (zitiert nach Wilson (20)):

I. Kardinalsymptome:

1) Carditis, 2) Polyarthritis, 3) Chorea, 4) Subkutane Rheuma-Knötchen, 5) Erythema marginatum.

II. Sekundärsymptome:

1) Fieber, 2) Gelenkschmerz, 3) Verlängerung des P-R-Intervalles im EKG, 4) Erhöhte BKS, erhöhter CrP oder Leukozytose, 5) Vorangegangene Infektion mit betahämolytischen Streptokokken, 6) Früher überstandenes rheumatisches Fieber oder diagnostizierte rheumatische Herzerkrankung.

Die Diagnose des akuten Rheumatismus nach diesen Kriterien darf als ziemlich sicher gelten, wenn ein Haupt- und zwei Sekundärsymptome vorliegen, oder wenn zwei Kardinalkriterien erfüllt sind. Problematisch bleibt immer wieder die Kombination von Arthritis, Fieber, erhöhter BKS und der Befund einer Monoarthritis.

F. SCHAUB (13) betont, daß bei Kindern eine besonders starke Hyperergie offensichtlich, die Rezidivtendenz groß, der Klappenfehler eine häufige Spätfolge des rheumatischen Fiebers ist. Nach dem 40. Lebensjahr wird das Herz selten betroffen; der Streptokokkeninfekt fehlt oft in der Anamnese; eine protrahierte, eher subakute Gelenkbeteiligung steht im Vordergrund. Kutane und subkutane Manifestationen (Meynetsche Knötchen, polymorphes rheumatisches Erythem, Erythema marginatum bzw. annulare) werden kaum, Chorea sozusagen nie beobachtet. Die Hyperergie ist nie ausgeprägt, der Verlauf relativ kurz, die Rezidivneigung gering. Rückfälle brauchen ganz allgemein klinisch keineswegs heftige Symptome zu verursachen; relativ oft zeigen sie einen subklinischen Verlauf und können nur mit systematischen Laborkontrollen erfaßt werden.

H. KJÖRSTARD (22) untersuchte zwei Jahresgruppen:

a)	1923-1927		b)	1946-1955
	(259 000 Personen)	und		(286 000 Personen)
	(283 Patienten)			(298 Patienten)

und hat eine Abnahme der Morbidität des rheumatischen Fiebers, eine relative Zunahme alterer Patienten in der Gruppe b) und atypischen Verlauf bei älteren Patienten festgestellt.

Nach pädiatrischen Erfahrungen ist die Prognose eines akuten Gelenkrheumatismus mit Hautmanifestationen schlecht. Solche Fälle bei Erwachsenen - obwohl sie viel seltener sind als bei Kindern - geben offenbar keinen Anlaß zu Besorgnis (23). Der akute Gelenkrheumatismus verläuft bei Erwachsenen entschieden gutartiger als bei Kindern.

Das Krankheitsbild der akuten Polyarthritis beim Erwachsenen im Prodromalstadium ist sehr variabel und wenig umrissen: Unwohlsein, Steifigkeit, unbestimmte Gelenkschmerzen, Myalgien, allgemeine Infektionserscheinungen, Schwindel, Tracheobronchitis usw.. Von Bedeutung ist vor allem Angina und Störungen des Verdauungstraktes (Appetitlosigkeit, belegte Zunge, Nausea, Erbrechen, Durchfälle, Verstopfung, Bauchschmerzen) (21).

Die akute Polyarthritis befällt vorwiegend die großen Gelenke: Knie, Handgelenk, Sprunggelenk, Schultergelenk, Ellboten, Hüften, Finger, Zehen, Wirbelsäulengelenke, Symphyse und Iliosakralgelenk. Die Lokalisationen sind flüchtig und zahlreich. Der Gelenkschmerz wird nur durch absolute Immobilität gelindert.

Es werden auch periarthritische Ödeme, Rötung und lokale Überwärmung beobachtet; häufig liegt ein Hydrops des Kniegelenkes vor. Außerdem sind auch Sehnenscheidenentzündungen, rheumatische Myalgien, Ischialgien, Lumbago und Torticollis, die manchmal auftreten, zu erwähnen (21). - Jedoch eine protrahierte, subakute Gelenkbeteiligung steht bei älteren Erwachsenen oft im Vordergrund. Die Diagnose entbehrt leider in solchen Fällen nicht des rein Empirischen oder sogar Willkürlichen (8, 13).

B. DIE VERLÄUFE DER SUBAKUTEN POLYARTHRITIS DES RHEUMATISCHEN FIEBERS

In den Jahren 1950-1963 beschrieben P. P. RAVAULT mit G. VIGNON, L. BERTHIER und M. BOUVIER in Lyon, und J. CHEVALLIER in Paris verschiedene Verläufe der subakuten Polyarthrits ("Le rhumatisme articulaire subaigu curable de l'adulte"), die sie dem Formenkreis des rheumatischen Fiebers zurechneten (19).

Im Jahre 1964 auf dem rheumatologischen Kongreß in Lausanne haben die französischen Rheumatologen mit ihren schweizerischen Kollegen die komplizierte Problematik der subakuten Polyarthritis ausführlich diskutiert.

In ihrem Vortrag "Le rhumatisme articulaire subaigu de l'adulte" erwähnten PIERRE P. RAVAULT und MAURICE BOUVIER (19) die Auffassung der subakuten Polyarthritis, die sie zusammen mit G. VIGNON und L. BERTHIER im Jahre 1950 dargelegt haben. Damals haben sie einen Typ des entzündlichen Rheumatismus der Erwachsenen dargestellt, der mit schleichendem Beginn und einem restlosen Ausgang in Heilung innerhalb von etwa zwei Jahren gekennzeichnet ist.

Die subakute Polyarthritis - nach beiden Autoren - kommt im mittleren Alter vor, betrifft mit einem gering größeren Prozentsatz Männer als Frauen. Eine vorangehende Angina vom variablen Typ läßt sich oft feststellen; diese Angina tritt eine Woche bis einen Monat vor Gelenkmanifestationen auf. Die subakute Polyarthritis befällt vorwiegend Gelenke der unteren Extremitäten (Sprunggelenk und Knie); die lokalisation ist flüchtig, bleibt in den meisten Fällen oligoartikulär mit einer offenbaren Prädilektion für größere Gelenke, die lange schmerzhaft geschwollen bleiben. Am Anfang (im Prodromalstadium) der subakuten Polyarthritis steigt die Temperatur auf 38,5 ^{o} C bis 39,0 ^{o} C, jedoch läßt sie sich nur vorübergehend verfolgen. Man beobachtet eine Senkungsbeschleunigung zwischen 15 mm bis 60 mm pro Stunde. CrP ist meistens positiv. Leichte hypochrome Anämie und Leu-

kozytose mit Werten bis zu 15 ooo kommen öfters vor. Plasmafibrinogen ist vermehrt. Die Elektrophorese weist typische Befunde für das rheumatische Fieber auf. Waaler-Rose-Test und Latex-Test sind immer negativ. Röntgen-Aufnahmen zeigen keine pathologischen Befunde der betroffenen Gelenke.

Beide Autoren weisen auf die Ähnlichkeit der subakuten Polyarthritis mit dem "postanginösen Rheumatismus" von J. CHEVALLIER und F. COSTE hin.

J. CHEVALLIER (24) betonte in seinem Vortrag "Les rhumatismes articulaires subaigus: Problèmes diagnostiques et attitude thérapeutique" und in der Diskussion mit F. COSTE, A. LUNEDEI und P. P. RAVAULT, daß die subakute Polyarthritis ("Rhumatisme subaigu articulaire infectieux streptococcique") sich von der Bouillaudschen Krankheit nur durch den oligoarthritischen Befall der Gelenke, protrahierte Gelenksymptome, den Wandel der entzündlichen Erscheinungen, durch den Ausfall der Herzbeteiligung ("negativen Cardiotropismus"), und anderseits durch die gute antiphlogistische therapeutische Beeinflußbarkeit unterscheidet. Für das bedeutendste Kennzeichen der subakuten Polyarthritis hält er ihre restlose Ausheilung. Er macht jedoch ausdrücklich daruaf aufmerksam, daß manche Fälle der subakuten Polyarthritis nur atypische Verläufe des rheumatischen Fiebers, oder aber der primär chronischen Polyarthritis und der Kollagenosen (Connectivitiden) sind .....

A. BÖNI (25) betonte besonders, daß die subakute Polyarthritis sehr selten vorkommt.

F. COSTE (26) betonte gleich am Anfang seines Diskussionsbeitrages, daß er den Ausdruck "Rhumatisme subaigu de l'adulte" nicht anerkennt, denn die subakute Polyarthritis stelle eine heterogene Gruppe dar, von der manche Fälle der primär chronischen Polyarthritis zuzuordnen sind, und zunächst sehr viele Fälle die verschiedenen "infektiösen Rheumatismen" repräsentieren.

J. DAVID-CHAUSSÉ, F. DAVID-CHAUSSÉ und R. SEIGNEURIN (27) bejahen in ihrem Vortrag "Aspects cliniques et évolutifs de 73 cas de rhumatisme post-angineux" die Entität des postanginösen Rheumatismus, dessen klinische Symptomatologie folgenderweise charakterisiert ist:

1) Vorangehende Angina, 2) Intervallstadium und 3) Gelenkmanifestationen: a) Polyarthralgien, b) Monoarthritis und c) Oligoarthritis, die im allgemeinen als eine subakute flüchtige Polyarthritis mit ausgeprägter Prädisposition für Sprung- und Kniegelenk aufzufassen ist.

Die Autoren betonen, daß Herzbefall bei "postanginösem Rheumatismus" nie vorkommt. Dagegen beobachteten sie in 4 Fällen Hautmanifestationen ("Erythème noueux") bei subakuter Polyarthritis ohne weitere Komplikationen.

A. LIÈVRE, J.P. ETIENNE, J.P. CAMUS und COLETTE HÉBRARD (28) geben in ihrer Arbeit "Le prognostic du rhumatisme inflammatoire subaigu" an, daß man in Langzeitprognose Fälle mit Ausgang in Ausheilung und Fälle mit Entwicklung in einen chronischen entzündlichen Rheumatismus unterscheiden muß.

S. DE SÈZE (29) betonte in der lebhaften Diskussion, daß man die subakuten Rheumatismen in zwei ätiologische Gruppen differenzieren muß: a) Infektiöse, und b) ohne infektöse Ätiologie. Er unterscheidet folgende Formen der subakuten Polyarthritis:

1) a) Monoarthritis, b) Oligoarthritis, c) Polyarthritis,
2) mit konstanter Seronegativität, und
3) mit vorangehender Infektion, die
   a) sicher, b) wahrscheinlich oder c) vermutlich ist.

S. DE SÈZE und A. RYCKEWAERT (30) rechnen einen Teil der subakuten Polyarthritis zum verlangsamt in Schüben verlaufenden rheumatischen Fieber, den anderen Teil zur chronischen Polyarthritis mit teilweise raschem Stillstand und Heilung.

FRITZ HARTMANN (1) charakterisiert in seiner Arbeit "Differenzierung der chronischen Polyarthritis" den Verlauf der subakuten Polyarthritis folgendermaßen:

"Den subakuten Gelenkrheumatismus von Ravault habe ich 3mal beobachtet. Alle drei Fälle sind Männer im Alter von 17, 29, und 53 Jahren. Viscerale Symptome, besonders am Herzen, fehlten. Die Krankheit beginnt nach einer Angina nicht so brüsk wie das rheumatische Fieber meist an großen Gelenken. Diese können bis zu 2 Jahren schmerzhaft geschwollen bleiben. Dann heilt die Arthritis folgenlos aus. Die Senkung ist erhöht, die Hämagglutinationstiter sind normal. Die Antistreptolysintiter schwanken und überschreiten gelegentlich den oberen Normwert."

A. BOPP (8) schreibt in seiner Arbeit "Zur Differenzierung subakuter rheumatischer Prozesse";

"So berechtigt die Sonderstellung der subakuten Polyarthritis zu sein scheint, so unsicher ist auch heute noch ihre nosologische Einordnung, zumal die subakute Po-

lyarthritis ihre Sonderstellung nur in einem sehr geringen Prozentsatz des rheumatologischen Krankengutes bis zum restlosen Ausgang in Ausheilung innerhalb von etwa 2 Jahren behaupten kann. Jedoch auch bei Erfüllung der ihr gestellten klinischen Bedingungen wird ihr das Recht zur Sonderstellung bestritten, geht es doch um die noch nicht entschiedene Frage, ob sie wirklich eine Krankheit sui generis oder ein atypisches, d.h. protrahiert verlaufendes ("chronisches") rheumatisches Fieber oder nur eine besondere initiale Verlaufsphase einer chronischen Polyarthritis oder einer Spondylitis ankylopoetica darstellt. SCHOEN ist der Ansicht, daß dieser Begriff nicht einheitlich ist, sondern einerseits abgemilderte Formen des rheumatischen Fiebers mit erhöhtem Antistreptolysin-Titer und Neigung zur Heilung ohne rheumatische Karditis und Entwicklung eines Herzklappenfehlers darstellt, anderseits jedoch auch subakut beginnende Fälle von chronischer Polyarthritis einschließt. Nach Schoen entwickelt sich etwa ein Drittel aller Fälle von subakuter Polyarthritis zur chronischen Polyarthritis.

Es ist daher verständlich, daß man bei der Unsicherheit der nosologischen Stellung der subakuten Polyarthritis dem Vorschlag der französischen Autoren im deutschsprachigen Schrifttum bisher zögernd, in anglo-amerikanischen Ländern praktisch bisher überhaupt noch nicht gefolgt ist .....

Ob es nun tatsächlich gerechtfertigt ist, die von RAVAULT u. Mitarb. abgegrenzte Gruppe der subakuten Polyarthritis als Entität der chronischen Polyarthritis gegenüberzustellen, kann zur Zeit weder im positiven noch im negativen Sinne abschließend und eindeutig beantwortet werden ....

Trotz dieser derzeitigen Sachverhalte scheint die diagnostische Abgrenzung der subakuten Polyarthritis vom klinischen Standpunkt insofern gerechtfertigt, als ihre absolut günstige Prognose auf Grund fehlender Progredienz ein besonders auffallendes Merkmal darstellt."

C. ATYPISCHE VERLAUFSFORMEN DES RHEUMATISCHEN FIEBERS UND "ABORTIVES RHEUMATISCHES FIEBER"

In jüngster Zeit werden diagnostische Schwierigkeiten des rheumatischen Fiebers beim Erwachsenen erwähnt. Viele Autoren betonen das häufige Fehlen von klinischen Symptomen der Hauptkriterien von Jones - die für das rheumatische Fieber spezifisch und pathognomisch sind -, und vor allem das Fehlen von klinischen Zeichen der Karditis. - Von den allgemeinen Zeichen des rheumatischen

Fiebers ist die erhöhte Temperatur das regelmäßigste Symptom. Sie steigt in der ersten Woche der Erkrankung progressiv auf 38,5° D bis 40° C. Jedoch die Fieberhöhe entspricht nicht unbedingt der Intensität der Gelenksymptome, und sogar der Befall von neuen Gelenken geht nicht immer mit einem Fieberanstieg einher. Das Fieber kann im höheren Alter bei subakuten Verläufen ja sogar fehlen (13, 21).

Wie schon erwähnt, kommen die artikulären Formen des rheumatischen Fiebers beim Erwachsenen am häufigsten vor. Ihr Verlauf ist aber sehr oft atypisch, indem nur wenige Gelenke oder aber nur ein einziges Gelenk erkrankt. Auch ganz ungewohnte Lokalisationen kommen vor, die durch wenig typische klinische Zeichen gekennzeichnet sind (Befall des Sakroiliakalgelenkes, zervikale und ischialgische Formen, periartikuläre Schmerzen, Myalgien, Sehnenschmerzen) (21).

Die rein viszeralen ("abartikulären") Formen kommen beim Erwachsenen verhältnismäßig selten vor. Man unterscheidet unter ihnen nach GRENET (31) folgende Krankheitsbilder:

a) Infektiöse Formen mit typhoidem Verlauf, b) Septische Formen, c) Pseudogrippale Formen mit einem milden Verlauf, d) Ösophagitis und diarrhöische Formen, e) Bild des akuten Abdomens, f) Renale Formen, die eine akute Glomerulonephritis mit Oligurie bis Anurie vortäuschen, g) Thyreoiditis, h) Konjunktivitis, Iritis, Iridozyklitis, i) Neurologische Formen, die eine akute Meningitis, Polyneuritis oder eine akute Amenz vortäuschen.

Die Anhaltspunkte sind bei solchen atypischen Fällen für die Forderungen von Jones sehr gering. Die Diagnose des rheumatischen Fiebers kann nur als wahrscheinlich gestellt werden, wenn die zahlreichen klinischen Bilder rasch auf Salizylate reagieren und nach dieser Behandlung vollständig abklingen. Behandlungsergebnisse müssen bei der Diagnostizierung der atypischen Fälle des rheumatischen Fiebers an erster Stelle als Kriterium herangezogen werden. Die Diagnostizierung stützt sich selbstverständlich weiter auf die Vorgeschichte und Laboruntersuchungen, und wird bestätigt durch den eventuellen späteren schubweisen Verlauf (21). Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten werden bei Vorliegen der zunehmenden atypischen und abortiven Verlaufsformen des rheumatischen Fiebers manchmal sehr groß, und sie summieren sich noch bei den atypischen Frühstadien der Krankheitsbilder. Die Abgrenzung der akuten Schübe einer chronischen Polyarthritis und die richtige nosologische Zuordnung eines arthritischen Bildes gelingt oft erst nach langer Beobachtung (1, 2, 8, 13).

Manche Autoren bemühen sich, die atypischen Fälle in den sogenannten Zwischenbereich - einerseits vom rheumatischen Fieber und anderseits von der primär chronischen Polyarthritis begrenzt - unterzubringen. In Initialstadien ist es oft vergeblich, ein entzündliches rheumatisches Krankheitsbild in Korrelation zu den serologischen Typen von H. TICHY wegen der uncharakteristischen serologischen Ergebnisse zu bringen (8).

Ebenfalls muß die Frage des "postinfektiösen Rheumatismus" erörtert werden. F. COSTE (26) (Kongreß in Lausanne 1964) spricht sogar von postinfektiösen Rheumatismen und fragt zugleich, was diese im Zusammenhang mit der nosologischen Stellung der subakuten Polyarthritis eigentlich sind. - JONSSON (32) hat im Jahre 1959 auf Grund bakteriologischer Untersuchungen vorgeschlagen, atypische Fälle der akuten Polyarthritis, die die Forderungen von Jones nicht erfüllen, in eine Gruppe des "postinfektiösen" Rheumatismus zusammenfassen, nachdem er bei diesen Fällen ein Vorliegen von G-Streptokokken statt von A-Streptokokken ermittelte.

F. HARTMANN (1) berichtet:

Fragt man nach langdauernden Erscheinungen an Gelenken im Anschluß an ein rheumatisches Fieber, so ergibt sich das folgende Spektrum von Möglichkeiten:

Formenkreis des rheumatischen Fiebers

1) Arthralgien, 2) Chronische recidivierende akute Polyarthritis, 3) Subakute Polyarthritis, 4) Atypische subakute Polyarthritis, 5) Prolongiertes rheumatisches Fieber, 6) Chronische postrheumatische Polyarthritis (Typ Jaccoud: rheumatisme fibreux), 7) Chronische deformierende Polyarthritis rheumatica, 8) Primär chronische Polyarthritis nach rheumatischem Fieber, 9) Rheumatisches Fieber bei primär chronischer Polyarthritis.

Arthralgien, besonders mit Wetterfühligkeit, sind das häufigste Residuum nach rheumatischem Fieber in den befallen gewesenen Gelenken. Dem subakuten Gelenkrheumatismus von Ravault haben SCHOEN, MIEHLKE und BARGON eine atypische Form hinzugefügt, die ebensogut den atypischen, seronegativen Fällen von primär chronischer Polyarthritis zugeordnet werden könnte.

Das prolongierte rheumatische Fieber erweckt über 1 bis 2 Jahre den Eindruck, als ob sich aus einer typischen akuten postanginösen Attacke eine chronische Po-

lyarthritis entwickelte. Keine Gelenkdeformitäten und keine röntgenologischen Zeichen chronischer Polyarthritis. Die Patienten sind aber nicht ganz beschwerdefrei.

Von der prolongierten Form, deren Arthritis Intensitätsschwankungen aufweist, nicht immer sicher abzugrenzen ist die rezidivierende Form. Die Kombination einer primär chronischen Polyarthritis mit einem rheumatischen Fieber kann in zwei Formen auftreten: a) Nach einigen Jahren der Krankheit pfropft sich nach einer Angina eine akute Polyarthritis vorwiegend der Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke auf mit hohen Temperaturen, profusen Schweißausbrüchen und Tachykardie. Der AST steigt auf 600 E. und höher an. Neben den Zeichen der primär chronischen Polyarthritis bestehen Gelenkergüsse in Knie- und Sprunggelenken. Fälle dieser Art sollen selten sein. Häufiger ist: b) ein rheumatisches Fieber in der Jugend, dem in beschwerdefreiem Abstand von 10 bis 20 Jahren eine primär chronische Polyarthritis folgt.

Als typisch für die postrheumatischen Arthritiden wird von den meisten Kennern die Diskrepanz zwischen klinischem und röntgenologischem Befund angesehen. Die Arthritis ist eigentlich eine Periarthritis.

Die chronische postrheumatische Polyarthritis vom Typ Jaccoud unterscheidet sich von den vorhergehenden Bildern durch das rheumatische Herzvitium und die reversible ulnare Deviation der Finger. Nach BYWATERS (33) haben alle diese Patienten in ihrer Vorgeschichte ein rheumatisches Fieber mit verlängerten und sich wiederholenden Attacken und einer Endocarditis rheumatica. - Die chronische postrheumatische Polyarthritis kann aber auch eine andere Form annehmen, der man den Namen sekundär chronische Polyarthritis sensu stricto vorbehalten könnte. HARTMANN und BYWATERS (34) bevorzugen den Ausdruck chronisches rheumatisches Fieber.

HARTMANN (1) macht darauf aufmerksam, daß bei diesem chronischen Krankheitsbild Skelettveränderungen beobachtet werden, die schwerer als bei dem fibrösen Rheumatismus Typ Jaccoud, aber selten so schwer wie bei primär chronischen Polyarthritis sind. Hartmann zweifelt nicht daran, daß diese Typen der postrheumatischen chronischen Polyarthritis auf Grund des serologischen Status und in Bezugnahme auf die Herzbeteiligung in Form von Klappenstenosen dem Formenkreis des rheumatischen Fiebers zuzuordnen sind.

ABLARD G. und LARCAN A. (21) erinnern an die proliferativen Formen ("arthri-

te sèche") des akuten Rheumatismus mit protrahierten bis chronischem Verlauf, an den fibrösen Rheumatismus (Jaccoud), an die chronisch verstümmelnden Formen (Lereboullet und Mouzon), die RAVAULT (35) beschrieben hat, und an alle Fälle des chronischen Rheumatismus, in denen die akute Polyarthritis nach ihrer Ansicht möglicherweise lediglich die Rolle prädisponierenden Faktors spielt.

R. SCHOEN (36) betont, daß der einzelne atypische Fall sehr große Wachsamkeit hinsichtlich seiner weiteren Entwicklung verlangt, damit er mit zunehmender Relevanz des klinischen Bildes nach und nach eingeordnet werden kann, was jedoch auch nicht immer gelingt und somit die richtige Einordnung von rheumatischen Gelenkerkrankungen in Grenzfällen schwierig gestaltet ist.

Es ergibt sich also der ungünstige Tatbestand, daß in einem gewissen Prozentsatz weder die klinische noch die serologische Untersuchung bei Frühstadien atypischer rheumatologischer Krankheitsbilder imstande sind, eine differentialdiagnostische Entscheidung in diesem Stadium herbeizuführen (6, 8).

D. DER VERLAUFSWANDEL DES RHEUMATISCHEN FIEBERS

MAY G. WILSON (20) gibt an, daß von verschiedenen Autoren festgestellt wurde, daß die Morbidität und Mortalität des rheumatischen Fiebers abnimmt und daß dieser Abnahme die antimikrobiologische Ära vorangeht. Im allgemeinen läßt sich feststellen, daß diese Abnahme durch den sozialökonomischen Zustand bedingt wird. Eine gleichartige Abnahme in Gegenden, wo der Lebensstandard arm ist, wurde bisher nicht beobachtet, und es wurde darüber nicht berichtet. - Die Prophylaxie mit antibakteriologischen Mitteln und mit Antibiotika sind keine spezifischen Faktoren, denen man die Abnahme des rheumatischen Fiebers zuschreiben könnte. Man vermutet andere beeinflussende Faktoren (intensive ärztliche Rheumatikerfürsorge, Pathomorphose des rheumatischen Fiebers und Verbesserung des Lebensstandards. M. G. WILSON, WAN NGO LIM und MC. A. A. BIRCH (37) betonen dasselbe.

E. F. BLAND (38) gibt einen Rückgang der Intensität und Mortalität des rheumatischen Fiebers in den letzten vier Jahrzehnten an und betont, daß hier kein Zusammenhang mit der Antibiotikaära besteht.

W. CALLENSEE (39) gibt bekannt:

"Dafür, daß die Erkrankung (das rheumatische Fieber und seine Folgeerscheinungen ....) heute einen leichteren Verlauf nimmt als früher, sprechen neben anderen auch die eigenen Untersuchungen, bei denen gezeigt werden konnte, daß bei gleicher Therapie die Zahl der Todesfälle und Herzdekompensationen in den Jahren 1946 bis 1956 entscheidend niedriger lag als in den vorhergehenden Jahrzehnten. Auch die Feststellung, daß z.B. in den USA, wo die Mortalität, und in Norwegen und Dänemark, wo auch die Morbidität bis zur Jahrhundertwende registriert wurde, der Rückgang der Erkrankung lange vor der antibiotischen Ära einsetzte, spricht für eine Pathomorphose des rheumatischen Fiebers, die durch therapeutische Maßnahmen allein nicht zu erklären ist, Die frische Erkrankung wirkt sich beim einzelnen Patienten meist um so schwerer aus, je jünger er ist ....."

Tabelle 1:

Nach Wilson (20): Morbidität des rheumatischen Fiebers in den Jahren 1955 - 1957 (Zahlen bezogen auf 100 000 Einwohner)

Land	Rheumat. Fieber			Chron. rheumat. Herzerkr.		
	1955	1956	1957	1955	1956	1957
Africa						
Mauritius	1,1	0,2	0,2	0,4	0,5	0,3
Union of South Africa	1,4	1,7	?	7,6	8,0	?
America						
Canada	1,0	0,7	0,7	9,3	9,0	9,7
Colombia	0,9	0,6	1,0	5,7	3,8	3,9
Costa Rica	1,9	2,2	1,5	5,3	5,1	4,7
United States	0,7	0,6	0,5	11,3	11,4	11,3
Guatemala	0,2	0,4	0,4	0,3	0,1	0,3
El Salvador	0,3	0,3	0,3	0,5	0,9	0,7
Asia						
Ceylon	12,6	12,7	?	5,6	2,3	?
China:Taiwan	1,1	0,8	0,4	14,3	17,0	15,9
Hong Kong	0,4	0,2	0,1	10,9	10,9	9,9
Israel: Jewish pop.	0,6	0,4	0,8	9,7	11,2	13,1
Japan	1,0	0,9	1,0	3,5	3,7	3,8

Fortsetzung der Tabelle Seite 13.

Fortsetzung der Tabelle 1:

Land	Rheumat. Fieber			Chron. rheumat. Herzerkr.		
	1955	1956	1957	1955	1956	1957
Europe						
West Berlin	0,5	0,8	0,5	0,1	1,0	1,9
Austria	1,5	1,3	1,2	20,3	17,7	19,8
Belgium	1,7	1,8	?	5,3	5,6	?
Denmark	0,7	0,4	?	6,8	6,3	?
Spain	1,7	1,4	?	23,5	26,7	?
Finland	0,7	0,4	0,3	7,1	8,4	6,9
France	0,7	0,8	0,7	2,3	2,9	3,0
Hungary	0,2	0,3	0,3	6,5	8,2	7,1
Ireland	1,8	1,7	1,7	15,4	14,0	15,0
Italy	1,6	1,4	?	19,2	20,8	?
Norway	0,5	0,5	?	8,4	9,9	?
Netherlands	0,2	0,2	0,2	5,9	5,9	5,8
Portugal	2,2	1,8	1,3	19,5	20,5	16,4
United Kingdom						
England and Wales	0,5	0,5	?	18,8	18,4	?
Scotland	1,1	0,9	0,9	16,5	15,9	17,6
Northern Ireland	2,6	2,4	1,4	12,2	14,5	15,2
Sweden	0,3	0,2	?	5,4	6,2	?
Switzerland	1,1	1,0	?	9,2	8,7	?
Oceania						
Australia	0,9	0,6	0,6	7,7	8,3	7,8
New Zealand, excl. Maoris	0,2	0,3	?	10,1	8,4	?

Tabelle 2:

Nach Wilson (20): Trend der Mortalität des rheumatischen Fiebers und seiner Folgen in USA in den Jahren 1900-1948.

Jahr	Rheumatisches Fieber	Gesamte Herzerkrankungen im Alter von 5-24 Jahren
1900	5,8	26,0
1905	-	25,9
1910	6,8	24,6
1915	5,3	22,6
1920	4,1	20,7
1925	2,8	19,9
1930	2,5	16,5
1931	2,3	15,3
1932	2,2	14,2
1933	2,1	13,5
1934	1,9	13,1
1935	1,7	13,3
1936	1,7	13,4
1937	1,5	12,3
1938	1,5	12,2
1939	1,3	11,7
1940	1,3	11,1
1941	1,2	10,4
1942	1,1	9,9
1943	1,1	10,1
1944	1,1	9,6
1945	1,0	9,0
1946	.8	7,4
1947	.7	6,4
1948	.7	6,0

Tabelle 3:
Nach Wilson (20): Die Todesfälle und die Mortalität in USA im Jahre 1950.

Altersgruppen (Jahre)	Todesfälle		Mortalität	
	Rheumat. Fieber	Rheumat. Herzerkrankungen	Rheumat. Fieber	Rheumat. Herzerkrankungen
Unter 1	21	-	0.6	-
1-14	592	260	1.5	0.7
15-24	280	712	1.3	3.2
25-34	411	1,232	1.7	5.2
35-44	532	2,596	2.5	12.4
45-54	150	4,230	0.9	24.2
55-64	60	4,471	0.4	32.8
65-74	70	3,338	0.9	42.3
75-84	60	2,276	1.9	70.4
85 und höher	10	812	2.1	168.5
Unbestimmt	1	24	-	-
Gesamt	2,187	19,951	1.4	13.2

Abbildung 1: nach CALLENSEE (39):
Todesfälle an rheumatischem Fieber und seinen Folgeerscheinungen in der Bundesrepublik bei Personen von 5 bis unter 20 Jahren, getrennt nach Fällen, die als rheum. Fieber gemeldet und solche, die als rheumatisch bedingt (korr. Werte) anzusehen sind.

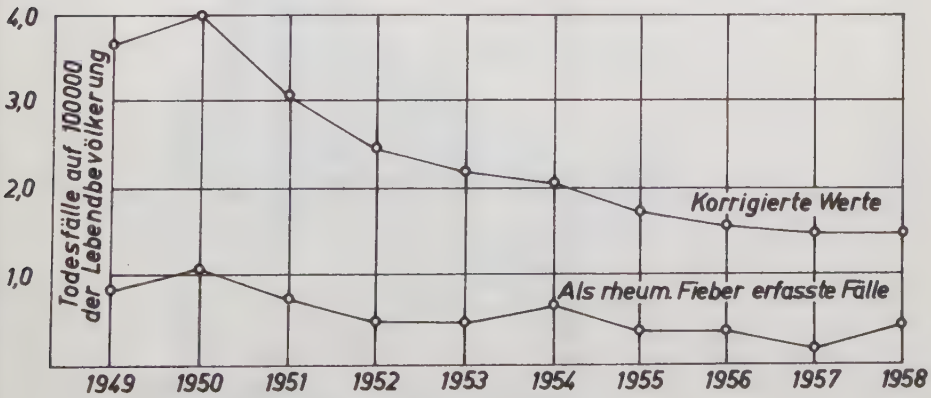


Abbildung 2: nach CALLENSEE (39):
Mortalität an rheumatischem Fieber und seine Folgeerscheinungen in der Bundesrepublik (korr. Werte), bezogen auf die Lebendbevölkerung.

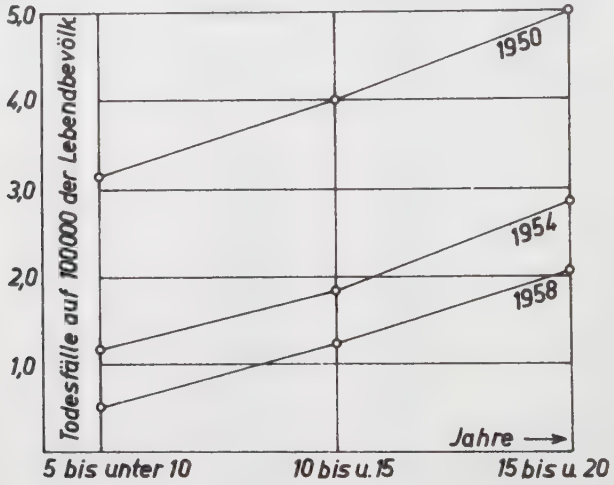
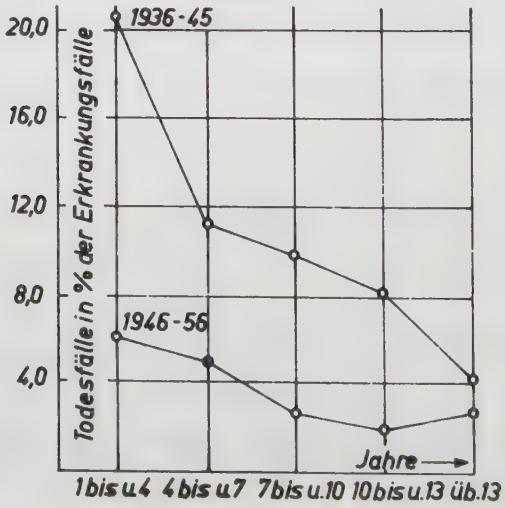


Abbildung 3: nach CALLENSEE (39):
Letalität beim ersten Schub des rheum. Fiebers, bezogen auf die Zahl der Erkrankungen.



E. EPIDEMIOLOGIE DER AKUTEN POLYARTHRITIS

a) Alter

Die akute rheumatische Polyarthritis des Jugendlichen und Erwachsenen tritt im Alter von 15 bis 20 Jahren am häufigsten auf, ist jedoch seltener als während der Kindheit. Bei Kindern ist die Rezidivfrequenz über 90 %; bei den Patienten im Alter von 15 bis 30 Jahren liegen Rückfälle eines früher durchgemachten rheumatischen Fiebers ungefähr in 50 % vor. Nach dem 30. Lebensjahr nehmen die Rückfallpatienten ab. Mit zunehmendem Alter treten oft die Ersterkrankungen auf, während die Rückfallhäufigkeit offensichtlich abnimmt (13, 40).

Abbildung 4: nach EDSTRÖM (41):
Häufigkeit des Rheumatismus acutus nach Alter.

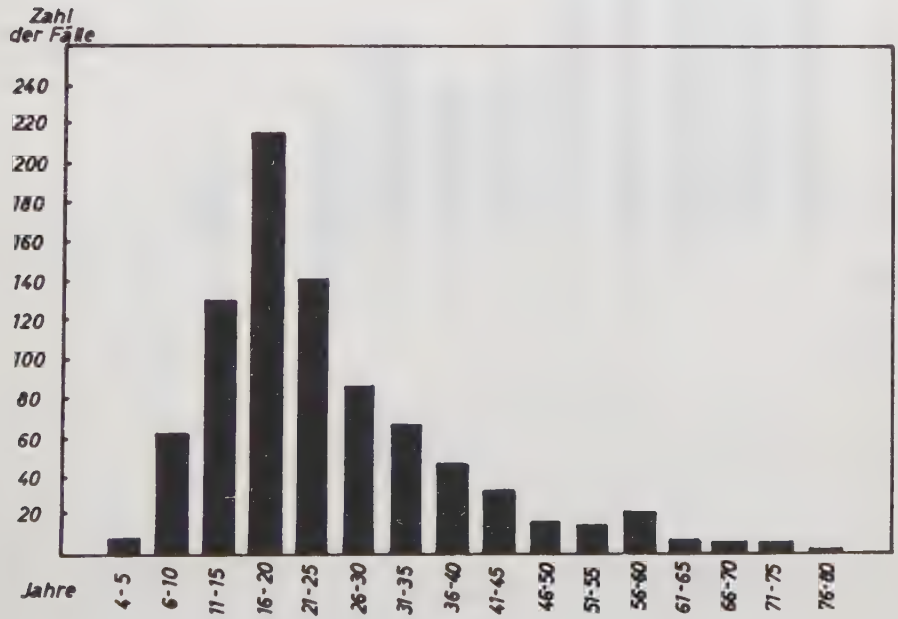


Abbildung 5: nach EDSTRÖM (41):
Recidivfrequenz nach Alter bei Rheumatismus acutus.

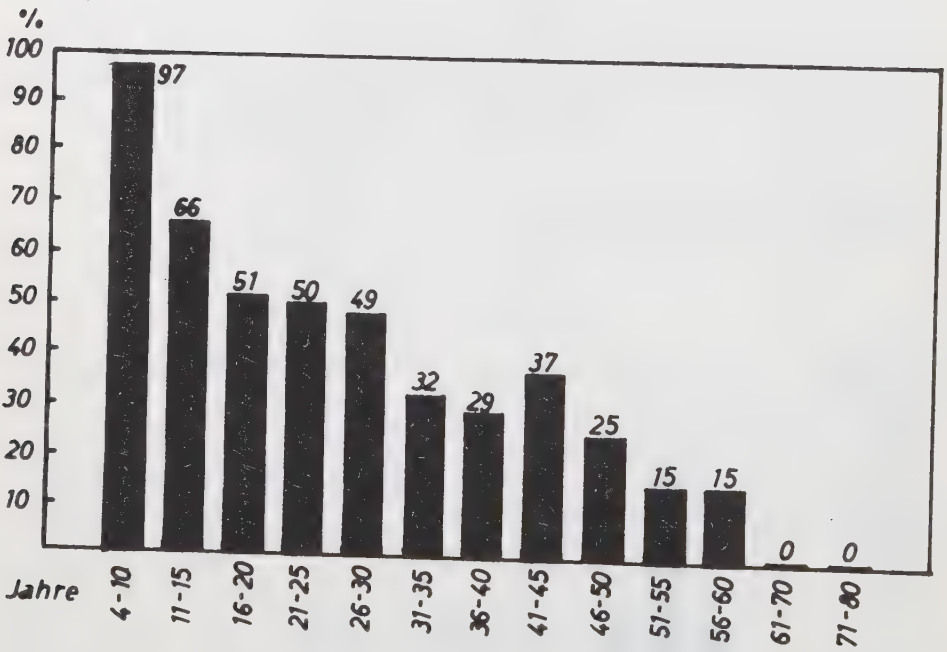
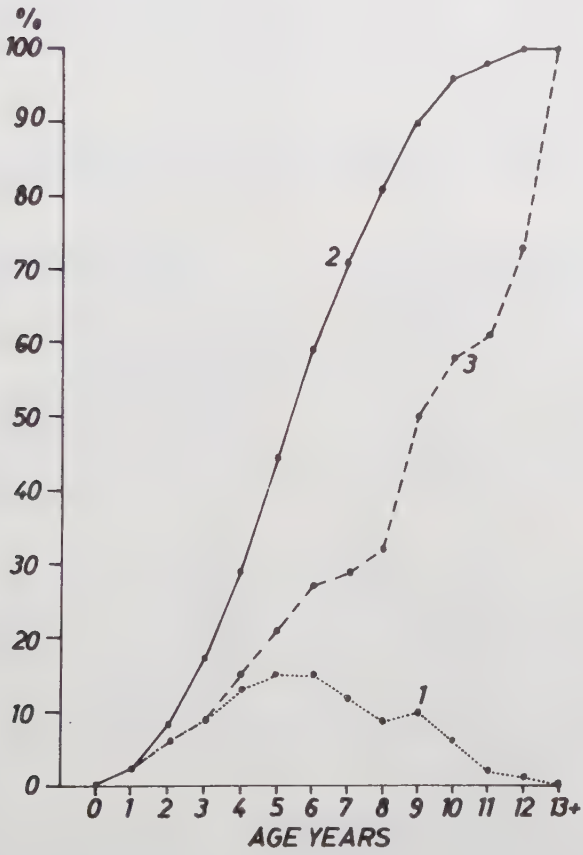


Abbildung 6: nach M. G. WILSON (20):
Altersfaktoren bei 688 rheumatischen Kindern



1. Prozentuale Altersverteilung
2. Prozentzahl der Erkrankungen in verschiedenem Alter
3. Anfälligkeit in verschiedenem Alter

b) Geographische und rassische Verteilung

In England, Irland, Skandinavien und USA tritt das rheumatische Fieber häufig auf, in Mexiko ist die Krankheit sehr verbreitet, in Indochina ist sie in schweren Formen häufig zu treffen. In Zentralafrika ist sie unbekannt. Die Nordafrikaner sind relativ wenig anfällig. In USA gibt es aber keine großen Unterschiede in der Morbidität zwischen den Weißen und Schwarzen.

Tabelle 4:
Nach WALLACE und RICH (20): Mortalität bei Kindern (unter 20 Jahren) in der Stadt New York in den Jahren 1940 - 1950.

	Rheumatisches Fieber					Rheum. Herzerkrankungen				
		Weiße		Farbige			Weiße		Farbige	
Jahr	Ges.	m.	wb.	m.	wb.	Ges.	m.	wb.	m.	wb.
1940	2,7	2,2	2,8	1,6	8,7	13,2	12,6	11,4	20,3	38,9
1941	2,2	1,6	2,6	3,0	4,1	9,6	8,2	9,6	20,8	19,2
1942	1,5	1,7	0,8	2,8	5,2	8,6	7,6	8,3	18,4	18,4
1943	2,3	2,0	1,9	6,7	7,5	9,0	8,6	7,8	16,2	21,3
1944	2,1	2,0	1,9	6,5	2,4	6,7	7,1	5,6	9,0	13,2
1945	2,1	2,2	1,6	3,7	6,9	5,5	5,8	4,5	11,1	6,9
1946	1,8	1,4	1,6	5,9	4,4	4,4	3,5	4,5	5,9	11,1
1947	1,7	1,3	1,4	3,4	6,4	3,6	3,7	2,7	3,4	10,7
1948	1,4	1,3	1,2	2,2	4,1	3,5	3,5	2,8	5,5	8,3
1949	1,6	1,1	1,6	4,2	3,0	3,6	3,2	3,0	7,4	9,0
1950	0,7	0,6	0,7	2,0	0,0	2,4	2,4	1,6	7,2	6,7

Zahlen bezogen auf 100 000 Einwohner.

HOLLANDER (42) gibt an, daß man hohe Zahlen von rheumatischen Erkrankungen in der Gegend der Rocky Mountains und Great Lakes, und im Gegenteil niedrige Zahlen von rheumatischen Erkrankungen an der Küste von Mexiko (Gulf of Mexico) festgestellt hat. Hier spielen schon klimatische Momente eine Rolle.

c) Klimatische Faktoren

In Ländern mit kaltem Klima kommt das rheumatische Fieber häufig vor, dagegen in Ländern mit heißem Klima selten. Die Häufigkeit der Erkrankung bedingen auch große Tages- und Nachttemperaturschwankungen, die zum Beispiel in der Arabischen Wüste bekannt sind. Kaltfeuchtes Klima gilt als krankheitsfördernd, saisonbedingte Krankheitsschübe werden allgemein beobachtet. Trotzdem scheint es nicht der Fall zu sein, daß die akute rheumatische Polyarthritis regelmäßig im Zusammenhang mit Kälte zustande kommt, obwohl in manchen Fällen die ersten Symptome des rheumatischen Fiebers nach einer überstandenen Verkühlung auftreten (21).

W. CALLENSEE (39) konstatiert: "Grundsätzlich muß festgehalten werden, daß klimatische Faktoren die Frequenz des rheumatischen Fiebers beeinflussen. Untersuchungen von PAUL zeigen für die USA im Norden eine stärkere Morbidität als im Süden. Für den deutschen Raum konnten wir in einer Gemeinschaftsarbeit 23 deutscher Kinderkliniken Unterschiede in der Häufigkeit des rheumatischen Fiebers nachweisen, wobei die küstennahen Gebiete entgegen der landläufigen Meinung geringer betroffen sind als im Inneren des Landes liegende Gebiete." - G. M. WILSON (20) erwähnt auch Pauls Studien vom Jahre 1958.

W. Paul HOLBROOK (14) gibt folgende Daten an: In Kalifornien (Eureka und North California) - in Gebieten mit ausgeglichenen Temperaturen hat man bei der Schuljugend 2 % rheumatische Herzerkrankungen festgestellt; in Susanville mit vielen Regenniederschlägen (4268 ü. d. M.) wurden 1,1 % Fälle diagnostiziert, in Redlands mit trockenem Klima (1 350 ü. d. M.) nur 0,38 %. In Philadelphia wurden 5,8 %, in Portland (Oregon) 3,5 %, in Cincinnati (Ohio) 2,7 %, in Dallas (Texas) 0,80 % und in Los Angeles (California) o,69 % Fälle von rheumatischen Herzerkrankungen diagnostiziert.

M. SALAZAR-MALLÉN, E. EVANS und J. BALCÁZAR (43) haben zwei Gruppen von Studenten untersucht:

1) In der Gruppe von den gemäßigten Zonen ergab sich ein Quotient von 0,599;

2) in der Gruppe von tropischen niederschlagsreichen Zonen von 0,0967 rheumatischer Herzerkrankungen, bezogen auf die gesamten Herzerkrankungen.

Der Streptokokkenbefall von Beta-hämolytischen Streptokokken Gruppe A war praktisch in beiden Gruppen gleich:

1) In der ersten Gruppe 1 Fall von 100 untersuchten Studenten,

2) in der zweiten Gruppe 3 Fälle von 102 Studenten.

Der Antistreptolysintiter war bei 36 % der Studenten der ersten Gruppe über 200 E., in der zweiten Gruppe bei 55 % über 200 E. erhöht. Somit ist die Ursache der selteneren rheumatischen Herzerkrankungen in den tropischen Zonen nicht in einem geringeren Streptokokkenbefall zu suchen.

d) Sozialverhältnisse

Das rheumatische Fieber befällt alle Gesellschaftsklassen. Schlechte hygienische Verhältnisse stellen für die Erkrankung ein prädisponierendes Moment dar.

P.E. GRAVE (44) behauptet auf Grund eigener Beobachtung einen höheren Befall des rheumatischen Fiebers bei schlechten Sozialverhältnissen.

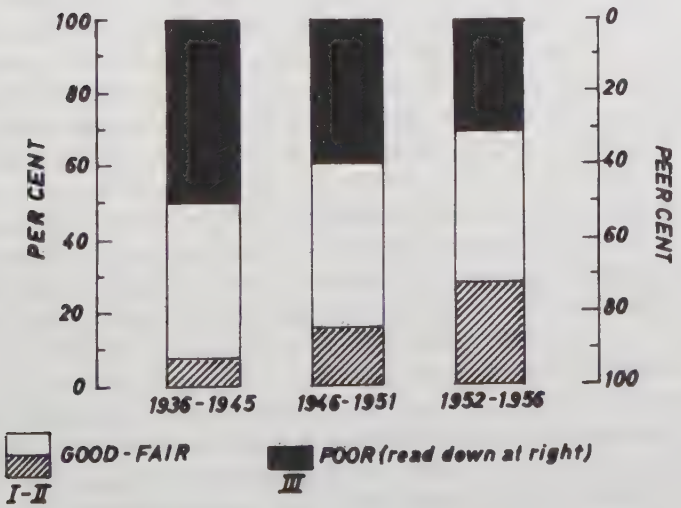
H.P. LAZAR, G.J. MAAS, W.R. LIPSCOMB, J.H. HAMMOND und L.A. RANTZ (45) konstatieren auf Grund ihrer Beobachtungen unter den Rekruten der amerikanischen Luftwaffe, daß die Kasernierung die Gefahr des rheumatischen Fiebers potenziert. Derselben Meinung sind J.D. SLATER und S. ROESENBAUM (46). In militärischen Verhältnissen kommt es offensichtlich zu einer Häufung der Fälle des rheumatischen Fiebers infolge des Zusammentreffens vieler prädisponierender Faktoren und unter den Bedingungen des Kollektivlebens (21).

WILSON (20) gibt an, daß mit der allgemeinen Verbesserung des Lebenszustandes die Prozentzahl der Patienten von den ärmsten sozialen Gruppen abnimmt und in den am besten situierten Klassen relativ zunimmt.

Tabelle 5: nach WILSON (20):
Epidemiologie des rheumatischen Fiebers bei klinisch untersuchten Personen aus verschiedenen sozialen Schichten.

Jahre	I: Gut		II. Mässig		III: Arm		Gesamt	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1936-1945	50	8	257	42	307	50	614	100
1946-1951	47	16	136	46	114	38	297	100
1952-1956	66	29	94	41	68	30	228	100
Gesamtzahl der beobachteten Patienten 1936-1956	106	14	330	42	346	44		

Abbildung 7: nach WILSON (20):
Zusammensetzung der klinisch betreuten rheumatischen Patienten nach soziologischen Gesichtspunkten.



e) Vererbung

Die Heredität spielt bei akuter rheumatischer Polyarthritis eine nicht unbedeutende Rolle. Das Vorkommen des akuten Gelenkrheumatismus ist in Rheumatikerfamilien zweimal bis dreimal häufiger als in unbelasteten Familien. Der Vererbungsmodus ist bis heutzutage nicht geklärt. WILSON (20) spricht auf Grund seiner Untersuchungen von rezessiver Heredität im Sinne der einfachen Mendelschen Erbungsgesetze. Er betont jedoch ausdrücklich, daß neben den genetischen auch nichtgenetische Faktoren (Ernährung, Klima und andere) immer im Spiele sind. ABLARD G. und LARCAN A. (21) erwähnen die neuesten Untersuchungsergebnisse von GRAY F.G., QUINN R.W. und QUINN J.P. (47), und SALAZAR-MALLÉN und RULFO (48), die für einen dominanten Erbgang sprechen. ABLARD und LARCAN (21) betonen die Vermutung, die auch von WILSON (20) bejaht wird, mit folgenden Worten: "Da äußere Faktoren eine wichtige Rolle spielen können, ist die Penetranz möglicherweise gering und die Expressivität variabel. Es ist auch denkbar, daß nur eine Anlage zu allergischen oder rheumatischen Erkrankungen vererbt wird. Beim erwachsenen Patienten findet man verhältnismäßig oft rheumatische Erkrankungen in der Familie."

BEHREND T. (49) erwähnt die Untersuchungen von LAWRENCE und BALL (50) in den Rheumafamilien. Beide Autoren haben gefunden, daß zwei Arten von Rheuma-Familien zu unterscheiden sind. Einmal solche, in welchen der Waaler-Rose-Titer bei Kranken und klinisch Gesunden gehäuft positiv verkommt. Diese chronische Polyarthritis verläuft schwer, die Zahl der Kranken ist relativ klein. Zum anderen gibt es Rheuma-Familien, in denen mehr Fälle von chronischer Polyarthritis gefunden werden als in den Kontroll-Familien, die aber alle sehr leicht verlaufen. Kranke und klinisch gesunde Familienmitglieder haben einen negativen Waaler-Rose-Titer. BEHREND erwähnt die alte klinische Erfahrung, für die es viele Beispiele in der Literatur gibt, daß die Kinder von Eltern mit chronischer und akuter Polyarthritis öfter erkranken als die von gesunden Eltern. Behrend betont, daß man besonders viele und schwere Erkrankungen bei doppelter erblicher Belastung findet, wobei ein Elternteil auch ein klinisch gesunder Merkmalsträger sein kann.
Aus Ergebnissen eigener Untersuchungen in 6 Rheumasippen macht Behrend folgende Schlußfolgerungen: Es wurde weder klinisch noch serologisch ein Unterschied gefunden zwischen einer Sippe, deren Primärproband an einer chronischen Polyarthritis nach Rheumafieber leicht erkrankt sind, und anderen, deren Primärprobanden eine typische primär chronische Polyarthritis haben. In allen kommen chronische und akute Polyarthritis in engster Nachbarschaft und in den Generationen im Wechsel vor. Derselbe Erbgang, der von früheren Autoren für die manifeste rheumatische Erkrankung beschrieben wurde, gilt auch für positive Rheumatiter.

f) Alimentäre Faktoren

Die Ernährung wird von verschiedenen Autoren mit dem rheumatischen Fieber in Zusammenhang gebracht. Nach COBURN soll im Eigelb ein Faktor enthalten sein, der die Anfälligkeit für die Erkrankung mit theumatischem Fieber herabsetzt (51, 52).

U. KÖTTGEN und W. CALLENSEE (53) beobachteten bei Verschlechterung der allgemeinen Ernährungslage eine Verminderung der rheumatischen Erkrankungen. Die Autoren betonen, daß eine Diät-Kost für erkrankte Kinder, die empfohlenen 4-6 Eier pro Tag zu bekommen, jeder Vorstellung einer physiologischen Ernährung widerspricht.

F. DISKUTIERTE ÄTIOLOGISCHE MOMENTE

Die Entstehung des rheumatischen Fiebers wird von den meisten Autoren durch eine mesenchymale Überempfindlichkeit vom stark verzögerten Typus auf Antigene der Beta-hämolytischen Streptokokken der Gruppe A nach Lancefield erklärt. Hinweise für die immunbiologische Theorie des akuten Rheumatismus sind die immer wieder beobachtete Latenz von 1-4 Wochen zwischen akuter Streptokokkeninfektion und nachfolgender entzündlichen Gelenkerscheinungen. Diese Latenz entspricht der zur Immunisierung notwendigen, typischen Zeitspanne (10, 13, 20, 21, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61).

Bei systematischer Nachforschung läßt sich in 60-80 % aller Fälle der akuten rheumatischen Polyarthritis eine vorangehende Angina oder andere Infektionen des Respirationstraktes (Laryngitis, Scharlach, Sinusitis, Otitis media) feststellen (10, 13, 21). Klinisch sind diese Infektionen der oberen Luftwege nicht besonders auffällig.

Sehr bemerkenswert ist die Tatsache, daß Tonsillektomierte offenbar seltener mit rheumatischem Fieber erkranken (21). Die frühzeitige Tonsillektomie hat trotz der Antibioticaprophylaxie nach dem ersten Schub des rheumatischen Fiebers ihre Bedeutung vollauf bewahrt in jedem Falle, bei dem Verdacht auf eine chronische Tonsillitis besteht (13). ROGERS (86) macht auf die Patienten aufmerksam, die trotz der Tonsillektomie und Antibioticaprophylaxie an einem Rezidiv des rheumatischen Fiebers erkrankten. Bei 96 % solcher Fälle ergab sich dauernd ein erhöhter AST.

K. VOIT schreibt in seiner Arbeit "Zur Klinik des Rheumatismus" (8):

"Relativ einfach und klar liegen die Verhältnisse beim akuten rheumatischen Fieber, bei dem die Grundlage des rheumatischen Gewebsschadens in einer infektionsallergischen Reaktion der kapillären und mesenchymalen Gewebselemente zu sehen ist. Der Krankheitsprozeß wird eingeleitet durch rezidivierende Streptokokkeninfekte, meist mit beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A nach Lancefield, die den rheumatischen Schub auslösen .... Das akute rheumatische Fieber ist eine typische Zweitkrankheit." - Als erste Veränderung beim rheumatischen Geschehen ist immer eine Permeabilitätsstörung, die nach F. HARTMANN (62) gewissermaßen als Zwischenglied zwischen Ursache und anatomischen Gelenkveränderungen aufgefaßt werden kann.

Obwohl es scheint, im Streptokokkus den Haupterreger des akuten Rheumatismus gefunden zu haben, bleibt die Theorie der Krankheitserregung durch den Streptokokkus anfechtbar. Seine Mitwirkung am Zustandekommen der Krankheit scheint eher indirekt als direkt zu sein.

K.O. VORLÄNDER (10) in seiner Arbeit "Die Immunopathologie rheumatischer und verwandter Krankheiten" macht darauf aufmerksam:

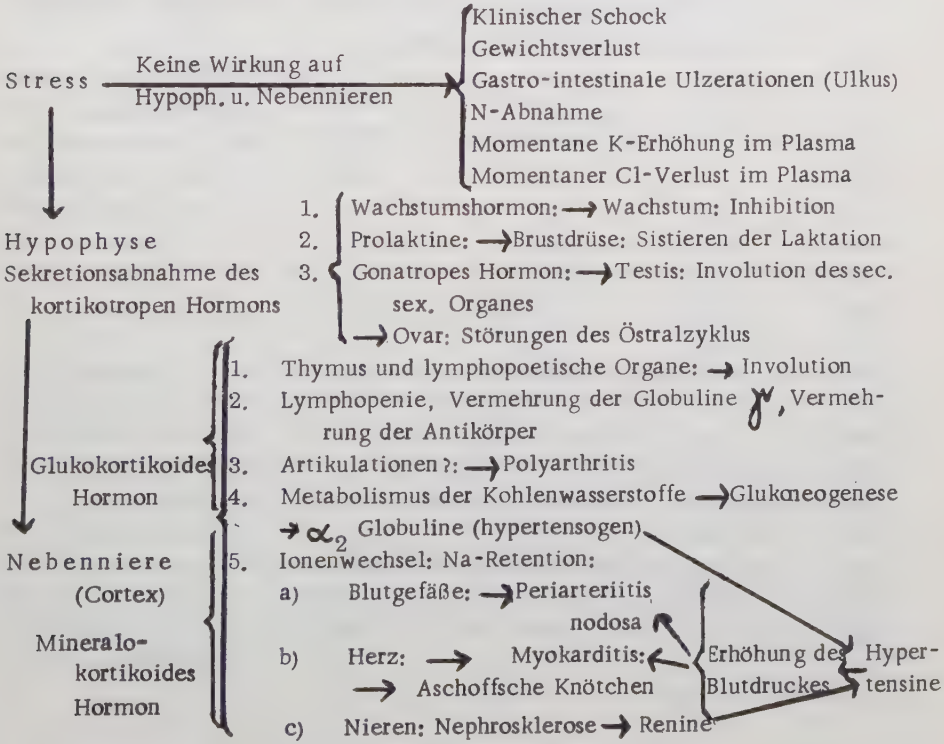
"Nach dem jetzigen Stand der Forschung ist es jedoch nicht möglich, die Manifestation der akuten rheumatischen Entzündung auf eine Infektion des Gewebes mit hämolytischen Streptokokken zurückzuführen, wenngleich auch von GRUMBACH (63) neuerdings darauf aufmerksam gemacht wurde, daß spezielle Streptokokkenstämme über besondere Fermente verfügen, die möglicherweise zellpathogen sein könnten. CHRIST (64) hat diese gleiche Frage ebenfalls in jüngster Zeit kritisch und unter Würdigung der gesamten Weltliteratur untersucht und bekannte sich nachdrücklich zu der im folgenden erwähnten "Allergietheorie" in der Pathogenese des rheumatischen Fiebers. Danach führt also nicht die Streptokokkeninfektion als solche, sondern erst die immunologische Auseinandersetzung mit diesem Infekt zur akuten rheumatischen Entzündung. Nimmt man jedoch große Gemeinschaften wie die militärischer Einheiten oder von Schulverbänden aus, dann erkranken nach statistischen Erhebungen von RAMMELKAMP nicht mehr als 2,9 % der Bevölkerung an rheumatischem Fieber, wenngleich auch die Zahl der Streptokokkeninfektionen von Hals und Rachen um ein Vielfaches höher liegt. Zur Erklärung sei auf folgenden Zusammenhang verwiesen: Man hat die Chance, mit dem Erreger des gleichen Streptokokken - Typus zum zweitenmal im Leben infiziert zu werden, mit nahezu der gleichen Häufigkeit von etwa 2,5 % errechnet.

Im Hinblick auf diese Gegebenheiten hat vor allem COBURN, A. F. (58) die Theorie entwickelt, erst die wiederholte Infektion mit dem gleichen der insgesamt 40 Streptokokkentypen könne zur Auslösung eines rheumatischen Fiebers führen, eine Theorie, die für die Entstehung der rheumatischen Herzerkrankungen heute vielleicht bereits als Regel gewertet wird."

Beim jetzigen Stand der Dinge darf man die Entstehung der akuten rheumatischen Polyarthritis nach folgenden Theorien auffassen:

1) Die immunologische Theorie nach F. KLINGE (66),
2) Die heteroallergische Theorie nach G. E. MURPHY (67),
3) Die Toxintheorie von L. A. RANTZ (61),
4) Die Theorie der endokrinen Ursache nach H. SELYE, der die Entstehung des rheumatischen Fiebers aus einem gestörten Anpassungsvermögen der Nebennierenrinden und der dazugehörigen Hypophysenanteile an die Infektion erklärt. (Aus A. Böni: "Therapeutische Probleme bei primär-chronischer Polyarthritis" (68,):

Tabelle 6: "Funktionelle Auswirkungen im Adaptationssyndrom":



Zu erforschen bleiben beim heutigen Zustand des Wissens weiter folgende Probleme:

1) Die Beschaffenheit der krankheitsfördernden oder hemmenden Faktoren, von denen der frühere oder spätere Ausbruch einer akuten Polyarthritis nach Infektionen der oberen Luftwege abhängt.

2) Die Ursachen der Auffälligkeit oder Widerstandsfähigkeit der einzelnen Streptokokkenträger.

3) Die eigentliche Natur der Antigen-Antikörper-Reaktion und ihre Auswirkung auf das Bindegewebe.

Wie schon erwähnt, erkranken nur 3 % aller Streptokokkenträger an rheumatischem Fieber. Die Anlage, auf einen Streptokokken-Infekt mit einer hyperergisch-allergischen Reaktion im Sinne eines Rheumafiebers zu antworten, ist genetisch bedingt (54).

Tabelle 7: nach WILSON (20):
Häufigkeit der Streptokokkeninfektionen in der Gesamtbevölkerung (bezogen auf 100 000 Einwohner)

Jahr	New York	Los Angeles	Salt Lake City	Chicago
1930	110	144	139	287
1931	170	81	98	242
1932	297	144	97	223
1933	115	156	148	259
1934	123	182	345	290
1935	201	156		490
1936	156	179		229
1937	137	94		236
1938	113	110		215
1939	82	135		190
1940	181	79		376
1941	96	68		151
1942	96	56		87
1943	128	60	347	78
1944	118	74	509	137
1945	113	118	173	116

Fortsetzung Seite 29

Fortsetzung der Tabelle 7:

Jahr	New York	Los Angeles	Salt Lake City	Chicago
1946	107	98	143	74
1947	48	55		39
1948	32	37		46
1949	29	31		37
1950	21	30		21
1951	28	51		30
1952	45	33		42
1953	22	39		43
1954	27	32		37

Tabelle 8: nach WILSON (20):
Diagnostische Klassifikation der Erkrankungen der oberen Luftwege:

Diagnose	Zahl der Fälle	%
Erkältungen und Influenza	15,062	95,4
Streptokokkeninfektionen	437	2,8
Nichtbakterielle Pharyngitis	219	1,4
Primäratypische Pneumonie	42	0,3
Pneumokokkenpneumonie	6	-
Andere Pneumonien	14	0,1
	15,780	100,0

"Die Streptokokkenätiologie wurde für die akute rheumatische Polyarthritis durch serologische und bakteriologische Untersuchungen weitgehend gesichert. Der zur Entwicklung einer akuten Polyarthritis führende pathologische Prozeß benötigt offenbar die Anwesenheit lebender Streptokokken. Die Entwicklung einer rheumatischen Karditis benötigt ihre Anwesenheit anscheinend noch über die Ausbildung der Arthritis hinaus. Durch Beseitigung der lebenden Streptokokken mit Penicillin kann der zur rheumatischen Karditis führende Prozeß anscheinend noch nach Ausbildung der Arthritis unterbrochen werden", erörtern CHRIST, VANEK, SCHIESSL, KRACHUDEL und BECKER (69) auf Grund ihrer Untersuchungen zur Serologie rheumatischer Erkrankungen.

Eine prompte und adäquate antibiotische Behandlung der einmal eingetretenen akuten Streptokokkeninfektion, beseitigt die ursächlichen Erreger und verhindert das nachfolgende Auftreten rheumatischer Komplikationen in 90-95 % (13, 20, 70, 71, 72).

Die Möglichkeit einer wirksamen Prophylaxe durch Penicillinverabfolgung würde durch große Reihenuntersuchungen in USA belegt. Es ist in den Vereinigten Staaten von Amerika üblich geworden, Kranke mit überstandenen akuten rheumatischen Polyarthritis zur Vermeidung von Rezidiven über Jahre hinweg mit Penicillin zu behandeln; interessanterweise hat man eine Resistenzentwicklung der Erreger oder andere Nachteile dabei nicht beobachtet (10, 13, 20, 21, 40, 54).

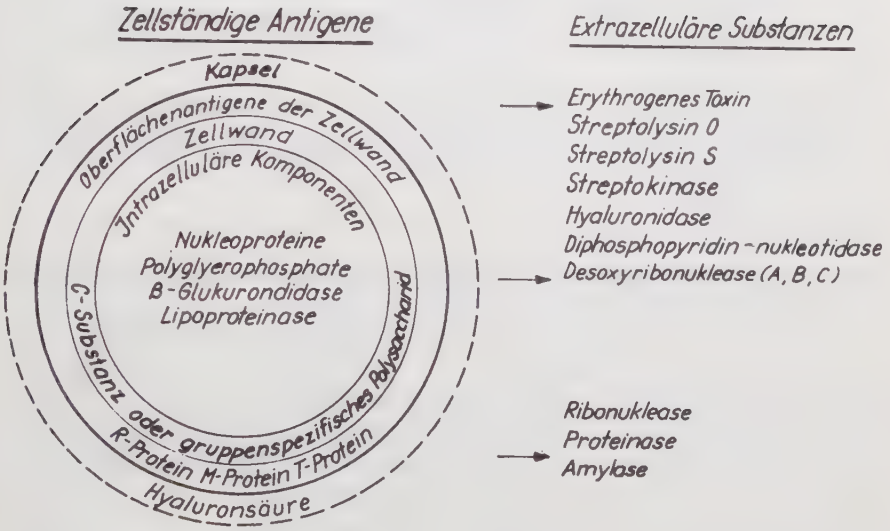
Es spricht eine Reihe wichtiger Fakten für eine langdauernde, kontinuierliche antibiotische Abschirmung der einmal an akuter rheumatischer Polyarthritis Erkrankten. 30-50 % der Patienten mit rheumatischen Herzfehlern machen ihre Streptokokkeninfektion unerkannt oder mit sehr vielfältiger Symptomatik durch, so daß latente Streptokokkeninfektionen ebenso wichtig erscheinen wie klinisch manifeste (73). Die Zahl der Patienten, die nach einem Streptokokkeninfekt ein rheumatisches Fieber entwickeln, steigt von 3 % beim ersten Schub auf 25-50-85 % bei bereits früher an rheumatischem Fieber Erkrankten (13, 41). Es besteht also eine ausgesprochene Neigung zu Rezidiven, deren statistisch signifikante Abnahme in den letzten 20 Jahren dank der kontinuierlichen Antibiotikaprophylaxe festgestellt worden ist (20, 54, 72, 74).

G. STREPTOKOKKEN-SEROLOGIE

Die Serologie des rheumatischen Fiebers basiert auf der Streptokokkenätiologie. Welche Leibessubstanzen der A-Streptokokken und wie verschiedene dieser Leibessubstanzen pathogenetisch synergistisch wirken, ist unbekannt; es wird ihnen aber Antigeneigenschaft zuerkannt (10, 56, 69, 74, 75). -

Unter den zellgebundenen Antigenen der Streptokokken ist für den Antikörpernachweis vorerst nur das typenspezifische M-Antigen von gewissem Nutzen. Mit seiner Hilfe können typenspezifische Antikörper nachgewiesen werden. Größer ist die Bedeutung extrazellulärer Streptokokken-Antigene, vor allem des Streptolysin O. Aber auch andere extrazelluläre Stoffwechselprodukte der hämolysierenden Streptokokken haben sich als gute Antigene erwiesen. Es wurden Methoden

Abbildung 8: nach PETERSEN (39):
Bestandteile der Streptokokken



zum Nachweis von Antikörpern gegen die Streptokinase, die Hyaluronidase, die Desoxyribonuklease und die Diphosphopyridinnukleotidase entwickelt (10, 56, 69, 75).

Die typenspezifischen M-Proteine der Streptokokken Gruppe A haben die Fähigkeit, der Phagozytose der Streptokokken durch Leukozyten und andere Makrophagen entgegenzuwirken; deswegen werden sie als Virulenzfaktoren angesehen. Daraus ergibt sich die wichtige Tatsache, daß die Immunität gegen Streptokokken-Infektionen typenspezifisch ist.

Der bakteriologische Nachweis beta-hämolysierender A-Streptokokken im Rachenabstrich gelingt nur in einem Teil der Fälle; sein praktischer Wert ist daher gering (13, 75).

Extrazelluläre Antigene sind zur Serodiagnose der Streptokokkeninfektionen besonders geeignet:

1) Sie werden von den meisten Angehörigen der Gruppen A, C und G gebildet;

2) als lösliche, extrazelluläre Antigene gelangen sie bereits in frühen Stadien der Infektion in engen Kontakt mit den Antikörper produzierenden Zellen und induzieren daher im allgemeinen eine kräftige Antikörperbildung;

3) soweit sie enzymatisch aktiv sind, kann der Antikörpertiter in sehr spezifischer Weise durch die Hemmung der jeweiligen Enzymaktivität bestimmt werden (56).

Tabelle 9: nach PETERSEN (56):
Die wichtigsten Stoffwechselprodukte hämolysierender Streptokokken

	Substrat	Antikörper-Nachweis	Bemerkungen
Eryhtrogenes Toxin	-	nur in vivo möglich (Auslöschphänomen von Schultz und Charlton)	mindestens drei serologische Typen
Streptolysin O	Erythrozyten	Hämolysehemmung (Antistreptolysin-Reaktion)	unspezifische Hemmung durch Cholesterin (und Phosphatide?)
Streptolysin S	Erythrozyten	-	Streptolysin S ist kein Antigen
Streptokinase	Fibrin und andere Proteine	Fibrinolyse-Hemmung (Antistreptokinase-Reaktion)	Antikörperanstieg nach therapeutischer Streptokinasegabe
Hyaluronidase	Hyaluronsäure	Hemmung der Hyaluronsäure-Depolymerisation (Antihyaluronidase-Reaktion)	unspezifische Hemmung durch thermolabile Inhibitoren möglich

Fortsetzung Seite 33

Fortsetzung der Tabelle 9:

	Substrat	Antikörper-Nachweis	Bemerkungen
Diphosphopyridinnukleotidase (DPNase)	Diphosphopyridinnukleotid (DPN)	Hemmung der DPN-Spaltung (Anti-DPNase-Reaktion)	—
Desoxyribonuklease (DNase, Streptodornase)	Desoxyribonukleinsäure (DNS)	Hemmung der DNS-Depolymerisation (Antistreptodornase-Reaktion)	drei Serotypen (A, B, C), von denen DNase B am häufigsten vorkommt

Die günstigste Methode ist die Bestimmung des Antistreptolysintiters. Als internationale Einheit des Anti-Streptolysin-O wird diejenige Aktivität definiert, die in 0,0213 mg des internationalen Standardserums enthalten ist (75).

Theoretisches Interesse besitzt vorerst die Anti-Staphylolysinreaktion, da ein Beweis für eine mögliche Staphylokokkenätiologie des akuten Rheumatismus aussteht. Einige Autoren ziehen die Staphylokokkenätiologie in Erwägung (HAUSS, DOTTI, und TOSO, an deren Auffassung H. TICHY und H. SEIFERT Kritik ausüben (76)). - Die Antikörper gegen gelbe hämolytische Staphylokokken treten in erhöhten Titerwerten sowohl bei der akuten rheumatischen Polyarthritis als auch bei der primär chronischen Polyarthritis auf (69).

Die erhöhten Antistaphylolysintiter (ASTa) bei der akuten rheumatischen Polyarthritis beweisen, daß Staphylokokkeninfektionen hier häufiger vorkommen als bei Gesunden. Die Frage, ob diesen beim entzündlichen Rheumatismus gehäuft vorkommenden Staphylokokkeninfektionen auch eine pathogenetische Bedeutung für die Polyarthritis zukommt, läßt sich zur Zeit nicht beantworten (69, 77).

Es wurde schon betont, daß der jeweilige Streptokokkentyp durch das sog. M-Protein bestimmt wird. Der wiederholten Einwirkung, also Sensibilisierung, gegenüber dieser bakteriellen Substanz kommt eine große pathogenetische Bedeutung zu. Dem klinischen Syndrom der akuten rheumatischen Entzündung bleibt also eine bestimmte Konstellation des Serumeiweißbildes eigen. Diese ist vor allem durch die immunologische Antwort auf den Infekt, darüber hinaus aber noch durch eine Reihe weiterer charakteristischer Eigenarten gekennzeichnet.

Tabelle 10: nach CHRIST, VANEK, SCHIESSL, KRACHUDEL und BECKER (69): Befunde über Antistreptolysin O und Antistaphylolysin

Gruppe Nr.	Untersuchte Gruppen	Gesamtzahl d. Untersuchten	Prozentsatz der Untersuchten mit Antistreptolysintitern (in ASE) von			Prozentsatz der Untersuchten mit Antistaphylolysintitern(in ASTaE) von		
			20-200	240-480	640 u. mehr	0,2-1,25	1,5-4,0	5,0 u. mehr
1	Gesunde	105	75	21	4	77	23	-
2	Degenerative Gelenkerkrankungen	108	86	12	2	57	42	1
3	Endokarditis lenta	20	55	40	5	40	50	10
4	Staphylokokkensepsis	14	72	14	14	21	-	79
5	Weichteilrheumatismus	104	73	23	4	50	43	7
6	Beginnende primär chron. Polyarthritis	37	70	27	3	27	60	13
7	Primär chron. Polyarthritis	129	70	24	6	30	47	23
8	Akute Polyarthritis bei Kindern b. 14 J.	49	14	16	70	35	49	16
9	Akute Polyarthritis bei Erwachsenen	19	26	16	58	26	68	6
10	Akute Nephritis bei Kindern b. 14 J.	49	14	12	74	65	35	-
11	Akute Nephritis bei Erwachsenen	19	5	11	84	32	47	21

Neben der Streptokokken-Antikörperbildung sind die ganz akuten Stadien der rheumatischen Polyarthritis durch Senkungsbeschleunigung, Vermehrung der Alpha$_2$-Globuline auf Kosten der Albumine, durch ein positives C-reaktives Protein, durch Anstieg des Serum-Kupfer-Spiegels, durch Abfall des Serum-Eisen-Spiegels und Veränderungen des Serum-Komplement-Gehaltes charakterisiert. Später treten Gamma-Globulin-Vermehrung, Fibrinogenerhöhung im Serum, möglicherweise auch die immunologische Auseinandersetzung mit geweblichen Antigenen hinzu (9, 10).

Eine konstante Persistenz erheblich erhöhter Anti-O-Streptolysine und Anti-M-Körper sind zusammen mit positivem C-reaktivem Protein, Senkungsbeschleunigung und Gamma-Globulin-Vermehrung bei Erhöhung des Serumkupfers unbedingte Hinweise auf eine fortbestehende Krankheitsaktivität (10).

Die Anti-O-Streptolysintiter können durch ACTH, durch Steroidbehandlung oder Salicylsäure nur wenig beeinflußt werden. Dagegen wird die Erhöhung des Fibrinogenspiegels durch Antirheumatica beeinflußt. Rückbildungen unter klinischer Kontrolle entsprechen einer Abnahme der entzündlichen Aktivität (10).

Die Abbildungen 9 und 10 stellen graphisch das Verhalten der Streptokokken-Antikörper bei rheumatischem Fieber und die serologische Aktivitätsdiagnose des rheumatischen Fiebers dar (10):

Abbildung 9: nach VORLÄNDER (10):
Das Verhalten der Streptokokken-Antikörper bei rheumatischem Fieber und primärchronischer Polyarthritis

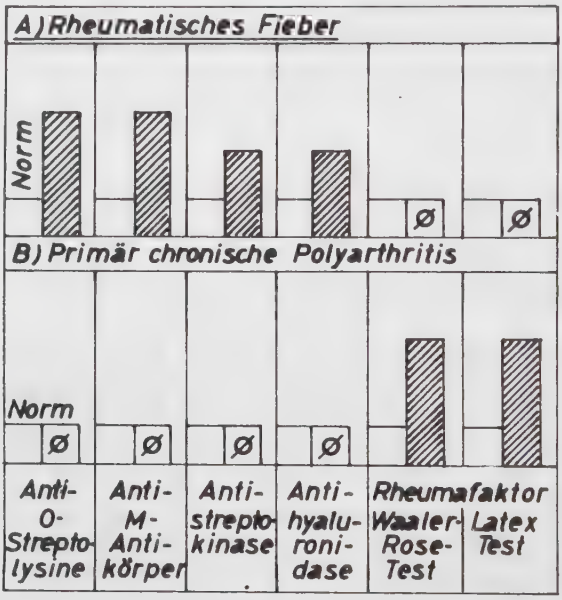


Abbildung 10: nach VORLÄNDER (10):
Serologische Aktivitätsdiagnose des rheumatischen Fiebers

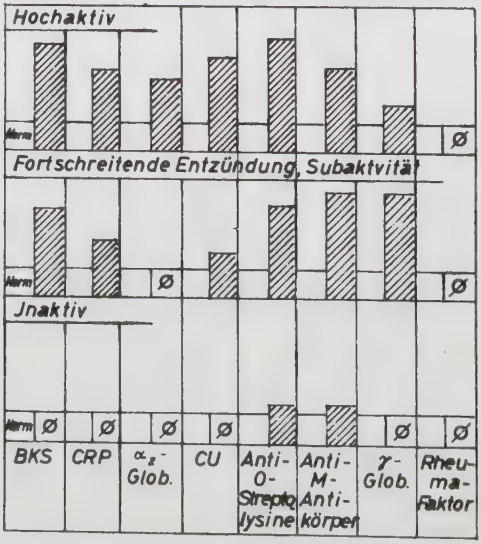


Tabelle 11: nach CHRIST, VANEK, SCHIESSL, KRACHUDEL und BECKER (69): Befunde über Antistreptolysin O bei rheumatischen Erkrankungen

Untersuchte Gruppen	Gesamtzahl der Untersuchten	Prozentsatz mit stark erhöhten Titern (640 ASE und mehr)
Gesunde Blutspender	105	3,9
Weichteilrheumatismus	104	3,8
Degenerative Gelenkerkrankungen	123	1,6
Primär chronische Polyarthritis	157	6,3
Akute Polyarthritis	91	68,0
Rekurrierende Endocarditis	8	3 von 8

Tabelle 12: nach CHRIST, VANEK, SCHIESSL, KRACHUDEL und BECKER (69): Verhütung einer Polyarthritis durch Behandlung von A-Streptokokkeninfektionen mit Chemotherapeutika

In Rekonvaleszenz bis zum 45. Krankheitstag isoliert	Gesamtzahl der Patienten	Zahl d. Pat. mit Polyarthritis	Prozentsatz mit Polyarthritis
Ursprünglich infizierender A-Streptokokken-Typ	1141	32	2,8
Neuer A-Streptokokken-Typ	505	7	1,4
Keine A-Streptokokken	3552	9	0,3
	5198		

Nach CATANZARO und Mitarbeitern, New England Journal of Medicine 259, 51-57 (1958).

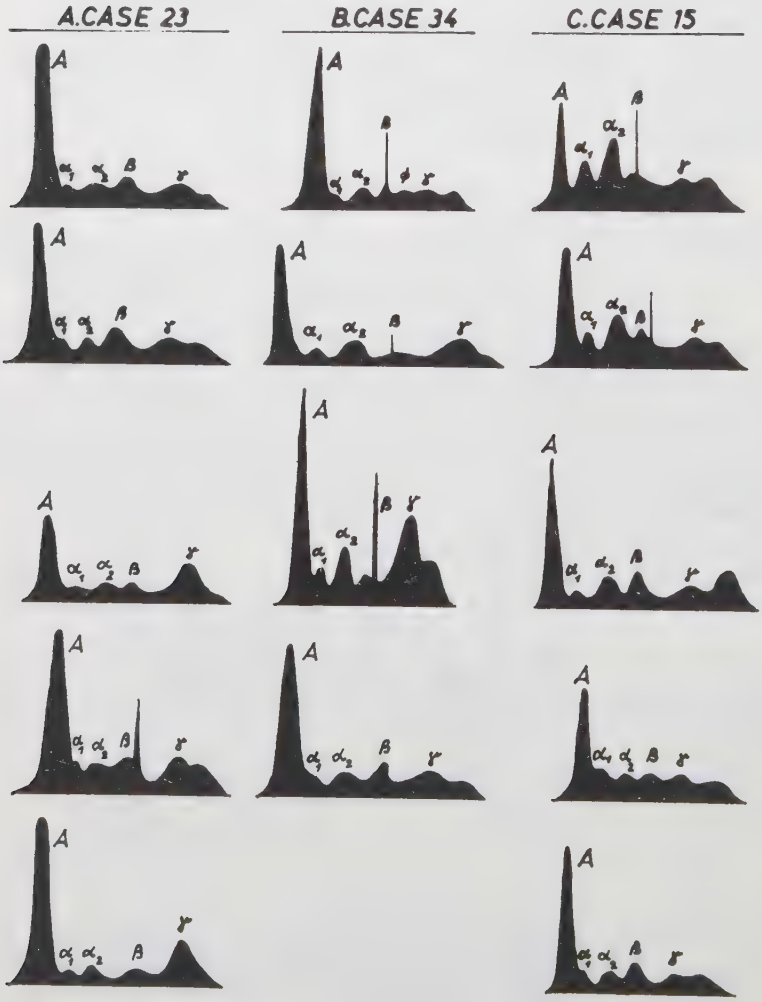
Abbildung 11: nach WILSON (20):

Elektrophoretische Serumanalysen bei einem:

A) inaktiven Rheumakranken ohne vorangehende Infektion der oberen Luftwege

B) Kranken mit aktivem rheumatischen Fieber mit vorangehender Infektion der oberen Luftwege

C) Kranken mit aktivem rheumatischen Fieber ohne vorangehende Infektion der oberen Luftwege.



Am Dresdener Institut für Rheumatologie hat H. TICHY (78, 79) und H. SEIFERT über 10 000 Patienten systematisch untersucht. Das große Material mit über 60 000 Einzelreaktionen (ASR, Agglutinationsreaktion nach Svartz-Schlossmann und L-Agglutination) ergab beim gesamten Rheumatismus zwei serologisch reaktionsdifferente Gruppen:
1) einen Antistreptolysintyp und 2) einen Agglutinationstyp.
Der Typ 1 entspricht dem streptokokkenbedingten Typ (dem "rhumatisme postangineux" der Franzosen). - Die Abbildung 12 ist das klare serologische Bild des rheumatischen Fiebers. Die Abbildung 13 entspricht dem serologischen Bilde der subakuten Polyarthritis ("Rhumatisme subaigu postangineux curable des adultes" der Franzosen).

Abbildung 12:
Serologische Befunde beim rheumatischen Fieber

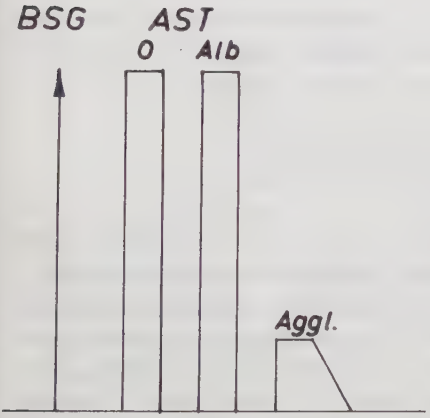
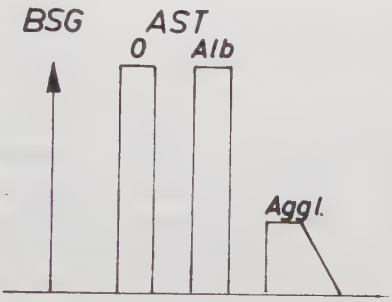


Abbildung 13:
Serologische Befunde bei der subakuten Polyarthritis



H. TICHY (78) macht ausdrücklich darauf aufmerksam, daß ein erhöhter Antistreptolysintiter streptokokkenspezifisch bedingt sein kann, aber nicht sein muß. Der AST ist nicht rheumaspezifisch; denn eine Glomerulonephritis, ein Erysipel machen als Streptokokkenfolgen selbstverständlich AST-Erhöhungen (80). Die Klinik ist also unentbehrlich.

Die bekannte Tatsache, daß die AST beim rheumatischen Fieber bedeutend höhere Werte erreichen als bei gewöhnlichen Streptokokkeninfektionen (z. B. Angina) führen WINDBLAD, MALMROS und WILANDER (81) darauf zurück, daß die Rheumatiker "immunisiert" sind und deshalb in stärkerer Weise reagieren.

Es gibt auch unspezifisch hohe AST, die mit Streptokokken, vor allem Gruppe A, gar nichts zu tun haben (75, 82). Bei dem rheumatischen Fieber darf ein hoher AST in dem ersten Schub einige Tage nach der oft vorangehenden Angina spezifisch auf Streptokokken A bezogen werden.

Ein einzelner, einziger AST beweist gar nichts (78). Man braucht immer Verläufe über mehrere Wochen und Monate; erst dann kann man sich ein Bild davon machen, ob ein wieder ansteigender AST auf ein drohendes Rezidiv, etwa einer rheumatischen Karditis, deutet, oder aber eine spezifische Tonsillitis durch Neuinfektion oder bisher latenten Verlauf eines klinisch bereits abgeklungenen Prozesses zu vermuten ist (78). - Exzessiv hohe AST sind häufig unspezifisch. Sie kommen bei exsudativer Tuberkulose, bei Infektionen mit Staphylococcus aureus, ja auch ohne bakterielle Einwirkung bei Leberschäden u. a. Zuständen mit vermehrten Fettstoffen im Blut, mit Dysproteinämien bestimmter Prägung (75, 78, 82).

H. DAS VERHALTEN DES ANTISTREPTOLYSINTITERS

Gesunde weisen einen AST-O-Normaltiter auf, dessen oberer Grenzwert nicht einheitlich festliegt. Die meisten angegebenen Durchschnittswerte liegen zwischen 150 und 250 ASE/ml. Es besteht vermutlich eine geographische Abhängigkeit, indem die Grenzwerte in Süd-Nord-Richtung höher gefunden werden, vor allem aber eine Altersabhängigkeit (75). Beim Neugeborenen entspricht der AST dem der Mutter, fällt dann bis zum sechsten Monat ab, danach folgt ein konstanter Anstieg bis zum Maximum etwa im 20. Lebensjahr. Nach dem 50. Lebensjahr beginnt er wiederum abzufallen (83). Obwohl 10-20 % der Kranken mit Streptokokkeninfekten kein Antistreptolysin bilden, hat der AST doch eine erhebliche Bedeutung für die Verlaufskontrolle der Immunitätslage des Organismus (83). AST über 200 können nicht generell als erhöht gelten, wohl aber Werte über 400 SE/ml (75).

Eine einmalige Bestimmung des AST ist praktisch nicht verwertbar. Erst eine Verlaufskontrolle des AST über Wochen und unter Umständen Monate hinweg, verglichen mit dem klinischen Bild und der Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie

auf den rheumatischen Prozeß, vermag darüber annähernd Aussagen machen (10, 75).

Eine sicher pathognomische Bedeutung kommt dem ansteigenden AST zu, weniger zuverlässig sind hohe Anfangswerte. Hohe AST sind in der Rheumatologie nur dann von Bedeutung, wenn nichtrheumatische Krankheiten ausgeschlossen sind. Man findet hohe AST auch bei Scharlach, Streptokokken-Pneumonie, Erysipel, Streptokokken-Sepsis, bei allen typischen Streptokokkeninfektionen, bei Nephritis usw. Sogenannte "unspezifische" Reaktionen wurden beobachtet bei Hepatitis und anderen Lebererkrankungen, der Tuberkulose, exsudativer Pleuritis u.a. Titererhöhungen über 1600 ASE/al sind oft unspezifisch. In der Regel bewegen sich erhöhte Titer zwischen 400 und 1 600 ASE/ml. Die Höhe des AST ermöglicht keinen Rückschluß auf die Schwere des rheumatischen Prozesses, dessen Aktivität und auf die Prognose. Der wiederholte Befund sehr niedriger AST läßt jedoch einen rheumatischen Prozeß praktisch ausschließen (75).

Nach einem Infekt mit Streptokokken benötigt der AST im allgemeinen 10-14 Tage bis zum Anstieg. Nach 4-6 Wochen erreicht er sein Maximum. Nach Beseitigung des Infektes erfolgt Abfall über mehrere Wochen hinweg. Nach Abklingen einer Streptokokken-Angina sinkt der erhöhte AST im Serum ab, er bleibt aber bei nachfolgendem rheumatischem Fieber erhöht oder steigt wieder an. Ein hoher AST schützt nicht vor weiteren Anginen, die durch A-Streptokokken hervorgerufen werden. Die Rückkehr eines erhöhten AST beim rheumatischen Fieber erstreckt sich über Monate, insbesondere dann, wenn Gelenkschmerzen, subfebrile Temperaturen, sekundäre Infektionen der oberen Luftwege längere Zeit fortbestehen oder die rheumatische Karditis nicht ausgeheilt ist. Erfahrungsgemäß ist eine lang anhaltende Erhöhung des AST ein ungünstiges prognostisches Zeichen (75).

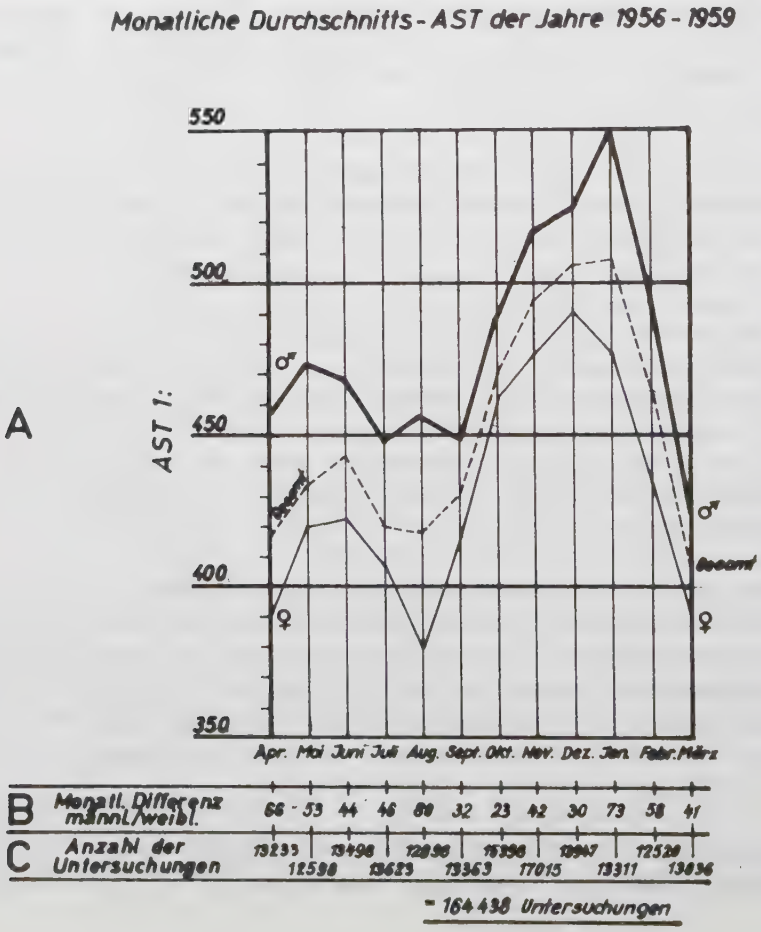
Die Höhe der AST wird durch Therapie beeinflußt. Antibiotica, Sulfonamide und besonders Steroidhormone bewirken einen Titerabfall, der keiner echten Titerabnahme entspricht. Ob die Steroidtherapie durch Inhibition der Anti-Streptolysin-Synthese oder durch Verminderung der zirkulierenden Antikörper wirksam wird und die Titerhöhe senkt, ist noch nicht entschieden. Jedes Rezidiv führt zu erneutem Titeranstieg. Aus diesem Grunde ist bei rezidivgefährdeten Patienten die regelmäßige Kontrolle der AST geboten (10, 84).

Bemerkenswert ist die Trägheit der Anti-Streptolysinreaktion gegenüber der Blutsenkungsgeschwindigkeit, denn zuerst kehrt die erhöhte BSG zur Norm zurück

und erst später der erhöhte AST. - Bei rheumatischen Krankheiten sind falsch positive und falsch negative Werte der AST möglich; hinzu kommt, daß die Fehlerbreite des AST mit plus-minus 30 % angegeben wird. Es muß noch erwähnt werden, daß Kinder besonders hohe Werte der AST erreichen (75, 83).

H. SEIFERT (85) hat an Hand von tausenden AST-Auswertungen aus den Jahren 1956-1959 statistisch nachgewiesen, daß die monatlichen Durchschnittswerte in rhythmischen Kurven verlaufen. Die bemerkenswerte Beobachtung ist der stets im Monats- und Jahresdurchschnitt höher liegende männliche AST.

Abbildung 14: nach SEIFERT (86)



Trotz Streptokokkenbefalls lassen sogar 10-20 % aller Patienten einen Titeranstieg vermissen, wahrscheinlich auf Grund der schwachen Antigeneigenschaften des im individuellen Falle produzierten Streptolysins. In derartigen Fällen bietet erst die Bestimmung der Antihyaluronidase und der Antistreptokinase einen weiteren Aufschluß über Kontaktsituation des Organismus mit beta-hämolysierenden Streptokokken (39, 57).

Schließlich müssen die Pseudo-Erhöhungen der AST erwähnt werden. Diese werden durch eine Hemmung des Streptolysins, bei primärer oder sekundärer Cholesterin-Erhöhung und oder mit einer Verschiebung der Lipoid-Protein-Reaktion im Plasma oder aber durch bakterielle Kontamination des "negativen" Serums bedingt (56).

I. DIFFERENTIAL-DIAGNOSTISCHE CHARAKTERISTIKA

Nach VORLÄNDER, OBERHOFFER und MOERS (9) werden als Zeichen der akuten rheumatischen Entzündung gewertet:

a) Die Senkungsbeschleunigung entsprechend einer

b) Vermehrung der Mucopolysaccharide im Serum ($Alpha_2$-Globulinvermehrung bei nur geringer Gamma-Globulinvermehrung);

c) der Nachweis des C-reaktiven Proteins;

d) der Nachweis einer Vermehrung des Serum-Kupfers bei Abnahme des Serum-Eisens;

e) der Nachweis einer über Wochen konstanten Vermehrung solcher Antikörper, die gegen bakterielle Antigene hämolysierender Streptokokken der Gruppe A gerichtet sind;

und als

Zeichen der chronischen Entzündung:

a) Eine erhebliche BKS-Beschleunigung, jetzt verbunden mit

b) einer zunehmenden Gamma-Globulinvermehrung
und

c) einer nur mittels Immunelektrophorese nachzuweisenden Vermehrung der Beta-2-A- bzw. Beta-2-M-Globuline, deren Ausprägung um so deutlicher zu

werden pflegt, je größer die Tendenz zur Chronizität oder die Rezidivneigung ist;

d) auch die chronische Entzündung geht mit einer Vermehrung bakterieller Antikörper einher, und zwar mit einer anhaltenden Erhöhung der Anti-O-Streptolysine über 250 E. und weiter;

e) mit einer Persistenz erhöhter Titer der sogenannten Anti-M-Antikörper, die weniger verbreitet und daher sehr viel spezifischer zu werten sind als die AST;

f) inkonstant ist der Nachweis positiver Seroreaktionen gegenüber im Endomyokard fixierten Antigenen; treten aber positive Reaktionen auf, sind sie durchwegs ein Hinweis auf die chronische Progredienz der Entzündung mit ernster Prognose.

Klinisch atypische Fälle eines rheumatischen Fiebers können mit Hilfe dieses Schemas objektiviert werden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Im folgenden sollen die von uns gebrachten Fälle rheumatischer Erkrankungen, die dem durch Streptokokken bedingten Rheumatismus zuzuordnen sind, und den beschriebenen Verlaufswandel deutlich machen, näher beschrieben werden.

Kasuistik

Von den 40 ausgewählten Fällen, die dem Streptokokken-Rheumatismus zuzuordnen sind, entsprechen nur 9 Fälle dem Idealbild der akuten rheumatischen Polyarthritis (rheumatischem Fieber) und 7 Fälle dem Bilde der milden Verlaufsform der akuten Polyarthritis. Die übrigen 24 Varianten und atypischen Verläufe konnten weniger mit den Kriterien nach Jones als vielmehr erst nach einer gewissen Verlaufszeit und längeren Beobachtungen dem Formenkreis des Streptokokken-Rheumatismus sicher zugerechnet werden.

Nach der Variabilität des Beginns und nach den klinischen Verläufen lassen sich in unserer Kasuistik folgende Verlaufsformen des Streptokokken-Rheumatismus unterscheiden:

1) Akute Verlaufsformen
2) Akut-protrahierte Verlaufsformen
3) Subakute (auch subakut rezidivierende) Verlaufsformen
4) Chronische Verlaufsformen (mit und ohne Remissionen)
5) Streptokokken-Rheumatismus ohne Gelenkbeteiligung

Die verschiedenen Verlaufsformen sind in folgenden Abbildungen durch Kurven dargestellt. Es muß gesagt werden, daß die Höhe der Kurven lediglich die Gelenkbeschwerden anzeigt, ohne Rücksicht auf serologische Aktivitätszeichen. Für die Zeit, die auf der Abszisse zu denken ist, kann wegen der unterschiedlichen Dauer der beobachteten Krankheitsverläufe keine Einheit angegeben werden.

In der Reihenfolge der einzelnen Verlaufsformen kommen wir von der akuten Polyarthritis über mehrere Zwischenstufen im Hinblick auf Schwere und Dauer des Krankheitsgeschehens bis zum Krankheitsbild der chronischen Polyarthritis mit

Streptokokkenätiologie. Der Typ 5 unseres Krankengutes charakterisiert den Streptokokken-Rheumatismus ohne Arthritis, nur mit Herzmanifestationen.

Von den 40 Fällen sind 21 Männer im Alter von 15 (2 Fälle) bis zu 43 Jahren (1 Fall); ihr Durchschnittsalter ist 29 Jahre. - Die Frauen sind im Alter von 13 (1 Fall) bis zu 58 Jahren (1 Fall); ihr Durchschnittsalter beträgt 28 Jahre.

Von den 40 Patienten sind 34 Deutsche (unter ihnen 1 Österreicherin) und 6 Ausländer: 3 Griechen (30, 26 und 21 Jahre), 1 Italiener (43 Jahre), 1 Libanese (21 Jahre) und 1 Türke (25 Jahre). - Die Krankheitsbilder bei diesen 6 Ausländern manifestierten sich klinisch in den akuten Verlaufsformen folgendermaßen:

a) Akute Polyarthritis: 5 Fälle mit Durchschnittsalter 29 Jahre. (4 deutsche männliche Kranke, die zu demselben klinischen Bild gehören, haben ein Durchschnittsalter von ebenfalls 29 Jahren).

b) Milde Verlaufsform der akuten Polyarthritis: 1 Fall im Alter von 21 Jahren. (Die 6 Deutschen mit demselben Krankheitsbild haben ein Durchschnittsalter von 25 Jahren).

Die 6 Ausländer, alle Männer im mittleren Lebensalter, erkrankten in Deutschland, wo sie als Gastarbeiter beziehungsweise Studenten leben, überwiegend an einer akuten Polyarthritis, nur einer an einer milden Form der akuten Polyarthritis. Bei 24 deutschen Patienten (9 Männer im Alter von 15 bis zu 41 Jahren und die 15 Frauen, 14 bis 58 Jahre alt) stellten sich verschiedene atypische, mehr oder weniger zu einer gewissen Chronizität neigende Verlaufsformen des Streptokokken-Rheumatismus dar.

1) Akute Verlaufsformen

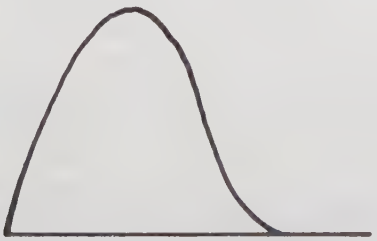
a) Die erste Gruppe umfaßt 9 Fälle von 5 Ausländern im Durchschnittsalter von 29 Jahren und von 4 Deutschen mit demselben Durchschnittsalter. 8 Patienten sind Männer. Die einzige weibliche Patientin ist 33jährige Deutsche.

Die Krankheitsbilder waren durch plötzlichen Ausbruch nach einer vorangehenden, manchmal rezidivierenden Angina gekennzeichnet. Das Gelenkgeschehen spielte sich in großen Gelenken ab (Knie-, Fuß-, Schulter-, Ellbogen- und Handgelenke). Beim Italiener M. V., 43 Jahre, waren gleich am Anfang seiner Erkrankung die

klassischen Entzündungszeichen besonders ausgeprägt. Die Gelenkbeteiligung manifestierte sich bei ihm folgendermaßen: Handgelenke rechts, später auch links, beide Ellbogen- und beide Kniegelenke. - Fieber war am Anfang der Erkrankungen zwischen 38,4° C bis 39,0° C. Die Grenzwerte der BKS waren 59/120 mm und bei der U.M., w, 33 J., dt, sogar 105/121 mm. Der Antistreptolysintiter erreichte1250 bis 2500 E. und normalisierte sich bei allen Kranken einige Zeit nach dem Abklingen der Polyarthritis. In einigen Fällen fand sich eine Leukozytose von über 10 000 und eine Alfa2- und Gamma-Globulinvermehrung. Durch E K G- Untersuchungen wurde nur bei dem Griechen G.S., 25 Jahre, eine frische Perikarditis diagnostiziert. Drei Fälle hatten Hautmanifestationen (Erythema annulare). Bei dem Deutschen F.S., 36 Jahre, und bei dem Italiener M.V., 43 Jahre, wurde neben der Haut auch Nieren in Mitleidenschaft gezogen. Bei dem Türken M.B., 25 Jahre, wurde eine seropositive Lues diagnostiziert. Das C r P war in allen Fällen negativ, ein Rheumafaktor konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Die Therapie mit Penicillin (parenteral beziehungsweise peroral) wurde in allen Fällen erfolgreich durchgeführt. Alle Erkrankungen wurden ausgeheilt.

Der Verlauf der Fälle 1-9 wird durch folgende Kurve dargestellt.

Abbildung 15:



b) Die zweite Gruppe ist durch einen milden Verlauf der akuten Polyarthritis gekennzeichnet und repräsentiert Erkrankungen von 6 Deutschen (2 Männer und 4 Frauen) im Durchschnittsalter von 25 Jahren, und Erkrankungen von 21-jährigen Griechen. Drei von diesen 7 Kranken hatten vor dem Ausbruch der Polyarthritis Angina, eine 36jährige Patientin hatte Grippe, zwei wurden einige Wochen vor der rheumatischen Erkrankung tonsillektomiert. Die Gelenkbeschwerden entwickelten sich schleichend in Knie-, Ellbogen-, Sprung-, Schulter- und Handgelenken in frustraner Entzündungssymptomatologie. Nur bei M.G., w., 13 Jahre, dt.,

konnte Fieber über 39° C festgestellt werden. Es war auch die einzige Kranke, bei welcher die B K S einen höchsten Wert von 62/95 mm erreichte, sonst fanden sich Beschleunigungen bis 30 mm in der 1. Stunde und bis 60 mm in der 2. Stunde. Bei dieser Patientin wurde auch ein Systolikum über der Aorta mit Propagation in Carotiden auskultiert. Das E K G war unauffällig. Bei letzterer Patientin erreichte der A S T 2 500 E.; in anderen Fällen lag er zwischen 250 bis 833 E.. Die nur mäßigen Gelenkbeschwerden sind jedoch auch bei diesem Fall rasch wie bei den anderen abgeklungen. Bei dem K. Sch., m., 20 Jahre, dt., manifestierte sich die Erkrankung nach kurzem Prodromalstadium mit Schmerzen in der Muskulatur beider Oberschenkel in einer monoartikulären Form (Rötung des rechten Kniegelenkes) und in der Nierenbeteiligung (am Anfang Opaleszens im Urin, 6 Wochen später Albuminurie mit 93,6 mg% und Erythrozyturie). Die subjektiven Beschwerden bei diesem Patienten waren nach einem Monat verschwunden. Bei E.P., w., 33 Jahre, dt., fand sich ein Erythema nodosum. Das E K G entdeckte sinu-auriculare Leitungsstörung. Die Elektrophorese ergab keine bedeutende Verschiebung im Eiweißbild bei diesen Kranken. Praktische Heilung nach Penicillintherapie trat in 4 Wochen ein.

Der Verlauf der Fälle 10-16 aus der zweiten Gruppe charakterisiert folgende Kurve.

Abbildung 16:

c) Die dritte Gruppe der akuten Verlaufsformen wird durch nachfolgende rezidivierende Arthralgien charakterisiert (was nichts besonderes in der Klinik der akuten Polyarthritis ist) und durch folgende Fälle präsentiert.

Fall 17: R.P., m., 35 Jahre, dt., erkrankte mit 13 Jahren nach häufigen Anginen an akuter Polyarthritis mit Beteiligung des Herzens in Form seiner Aorteninsuffizienz. Nach Abbheilung des akuten Schubes traten rezidivierende Gelenkbeschwerden ohne Entzündungszeichen auf. Die B K S war nicht erhöht. Der A S T lag unter 250 E., das C r P und Rheumafaktor waren negativ. Im Serumeiweißbild fand sich keine Verschiebung.

Fall 18: H.A., w., 25 Jahre, dt., hatte eine ähnliche Verlaufsform nach einer akuten Polyarthritis. Sie wurde tonsillektomiert. Auch hier fand sich serologisch - einschließlich A S T - kein pathologischer Befund.

Die folgende Kurve charakterisiert den Verlauf der beiden Fälle 17 und 18.

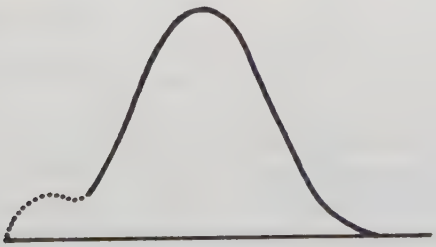
Abbildung 17:

d) Die vierte Gruppe der akuten Verlaufsformen ist lediglich durch einen Fall mit Vorstadium in Form von Arthralgien charakterisiert.

Fall 19: R.H., m., 19 Jahre, dt., wurde wegen Knie- und Schulterschmerzen beiderseits orthopädisch behandelt. Bei einer rheumatologischen Untersuchung wurde ein erhöhter A S T von 833 E. festgestellt. Man begann mit der Penicillintherapie, die der Kranke aber nach 10 Tagen während einer Urlaubsreise nach Frankreich unterbrach. Plötzlich erkrankte er an hohem Fieber (40° C), dem starke Gelenkbeschwerden folgten. Die B K S war 1/2 mm. Im E K G fand sich ein inkompletter Rechtsschenkelblock. Der A S T war nun 400 E. und normalisierte sich bleibend innerhalb eines Monats auf 125 E. unter der Therapie. Auch die Gelenkbeschwerden waren nach einem Monat verschwunden; lediglich der inkomplette Rechtsschenkelblock blieb bestehen.

Die Abbildung 18 gibt eine graphische Darstellung dieses Verlaufes.

Abbildung 18:



e) Die fünfte Gruppe repräsentiert akute Verlaufsform des Streptokokken-Rheumatismus mit milden kurz dauernden Rezidiven.

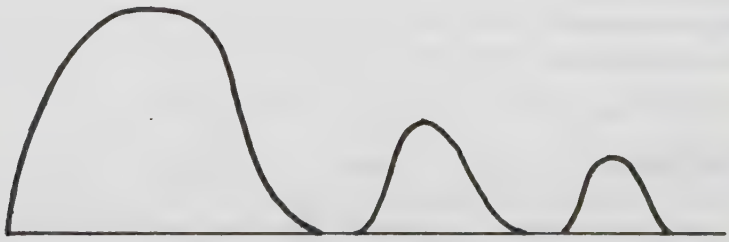
Fall 20: G.B., m., 15 Jahre, dt., erkrankte mit 5 Jahren an akuter Polyarthritis mit Herzbeteiligung. Mit 6 Jahren wurde er wegen Anginen tonsillektomiert. Jahre später traten rezidivierende Schmerzen in Knie-, Finger-, Ellbogen und Sprunggelenken und im rechten Schultergelenk auf. Über der Mitralis hörte man ein Diastolikum. Eine Insuffizienz manifestierte sich hämodynamisch nicht. Das E K G war normal. Die B K S war nicht erhöht. Der A S T lag wechselnd zwischen 250 und 500 E. Nach zwei Monaten durchgeführter Penicillintherapie verschwanden die Gelenkbeschwerden. Der Patient ist bis jetzt ein Jahr beschwerdefrei.

Fall 21: C.S., w., 18 Jahre, dt., erkrankte nach einer Lymphknotenschwellung an akuter Polyarthritis. Später litt sie an rezidivierenden milden Entzündungen der großen Gelenke. Der AST war erhöht (maximal 625 E.). Andere pathologischen Befunde konnten nicht erhoben werden.

Fall 22: W.D., w., 23 Jahre, dt., erkrankte nach häufigen Anginen an akuter Polyarthritis mit Herzbeteiligung (kombiniertes Mitralvitium). Ein Jahr nach dem ersten Schub kam es zu einem milden Rezidiv, nach vier Jahren kam es erneut zu einem Rezidiv. Nach einer stationären Behandlung, die daraufhin erfolgte, waren keine Beschwerden mehr aufgetreten.

Der Verlauf des Falles 20-22 wird durch folgende Kurve dargestellt.

Abbildung 19:



2) Akut-protrahierte Verlaufsformen

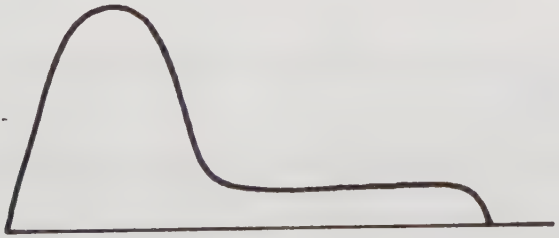
Fall 23: K.Z., m., 21 Jahre, dt., erkrankte mit 19 Jahren - ungefähr 5 Monate nach Tonsillektomie - an akuter Polyarthritis mit schubweisen Schmerzen in bei-

den Kniegelenken (das linke Kniegelenk war zeitweise geschwollen), mit Beschwerden in der BWS und mit Herzstechen. Es fanden sich keine humoralen Aktivitätszeichen. Der A S T war bleibend 250 E. Die zwei Jahre dauernden Gelenkschmerzen bildeten sich unter Penicillintherapie innerhalb 3 1/2 Monaten zurück. Der Patient ist heute praktisch geheilt.

Fall 24: E.P., m., 37 Jahre, dt., der häufige Anginen in der Vorgeschichte hatte, erkrankte nach einer Stomatitis aphtosa (ohne Angina!) an akuter Polyarthritis, die sich durch plötzlich auftretende Kniegelenkschwellung links, später durch Schmerzen im linken und rechten Schultergelenk manifestierte; noch später entstand eine Kniegelenkschwellung rechts. Eine Herzbeteiligung war nicht festzustellen. Der Dermatologe diagnostizierte ein Erythema exsudativum multiforme. Die B K S betrug 70/128 mm und der A S T 600 E. Die Alfa-2-Globuline in der Elektrophorese waren deutlich erhöht. Es bestand eine Leukozytose und eine geringe Anämie. Der A S T normalisierte sich unter Penicillintherapie innerhalb vier Wochen. Die Gelenkbeschwerden waren erst nach einem halben Jahr verschwunden.

Diese Verlaufsform wird durch folgende Kurve charakterisiert.

Abbildung 20:



3) Subakute Polyarthritis

wird in unserer Kasuistik durch vier folgende Fälle repräsentiert:

Fall 25: S. Z., w., 23 Jahre, dt., litt sechs Jahre lang an Beschwerden in verschiedenen großen Gelenken, die sich zeitweise verstärkten. Sieben Monate vor Behandlungsbeginn traten Fieber und heftigere Gelenkbeschwerden auf. Fünf Monate später wurde eine Tonsillektomie durchgeführt. Die Patientin hatte aber

trotzdem in der Folgezeit Halsentzündungen. - In dem serologischen Status ist das Verhalten des A S T auffallend: er erwies eine steigende Tendenz trotz der Penicillintherapie auf (380 E. 680 E.). Die Gelenkbeschwerden verschwanden jedoch und sind seitdem nicht mehr aufgetreten.

Fall 26: M.H., w., 14 Jahre, dt., litt seit ihrem 10. Lebensjahr nach häufigen Anginen an Schwellungen des rechten Handgelenks, des rechten Oberarms und an Schmerzen in Schulter-, Ellbogen-, Hand- und Mittelfingergelenken. B K S wurde nie beschleunigt. Der ursprünglich hohe A S T (1 000 E.) hat sich während der Penicillintherapie schnell normalisiert. Nach drei Jahre dauernden Gelenkbeschwerden wurde die Patientin beschwerdefrei.

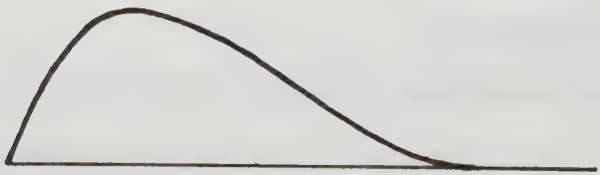
Fall 27: H.F., m., 20 Jahre, dt., erkrankte nach Tonsillektomie an Beschwerden in Schulter-, Oberarm-, Knie- und Fingermittelgelenken, ohne Fieber, ohne B K S-Beschleunigung, ohne erhebliche Veränderung im serologischen Status. Zwei Jahre nach der Manifestation des Gelenkgeschehens wurde die Erkrankung unter der Penicillintherapie ausgeheilt.

Fall 28: H.A., w., 20 Jahre, Österreicherin, litt weniger als zwei Jahre an rezidivierenden Arthralgien der großen Gelenke ohne Schwellungen. Der A S T war über ein Jahr 1 010 E., bis er sich normalisierte. Gelenkbeschwerden traten nicht mehr auf.

In keinem von diesen vier beschriebenen Fällen wurde eine Beteiligung des Herzens diagnostiziert.

Der Verlauf der subakuten Polyarthritis wird durch folgende Kurve dargestellt.

Abbildung 21:

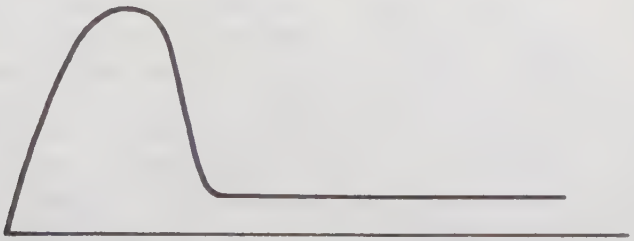


4) Chronische Verlaufsformen (mit und ohne Remissionen)

Fall 29: M. H., w., 26 Jahre, dt., erkrankte an einer eitrigen Tonsillitis, die zwei Wochen mit Fieber über 40° C dauerte. Fünf Wochen nachher entstanden Schmerzen und Schwellungen beider Knie-, Sprung- und Ellbogengelenke, später des linken Schultergelenkes und der Fingergelenke. Ein Systolikum und später auch Diastolikum über der Mitralis deutete auf eine Endokardbeteiligung hin. Der Auskultationsbefund war später nicht mehr zu erheben. Im E K G fanden sich Zeichen, die für eine Myokardschädigung sprachen. Die nur geringgratig erhöhte B K S normalisierte sich binnen acht Wochen. Andere humorale Aktivitätszeichen (C r P, Alfa-2-Globulinerhöhung) waren nicht festzustellen. Der Rheumafaktor war negativ und blieb es bis heute. Der A S T normalisierte sich vom Anfangwert 1 250 E. auf 250 E. erst nach einem Jahre. Seit drei Jahren bestehen nun Gelenkbeschwerden, die auch die kleinen Fingergelenke befallen.

Die folgende Kurve ist eine graphische Darstellung dieses Verlaufes.

Abbildung 22:

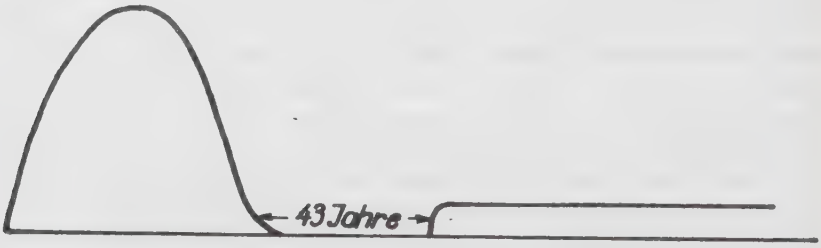


Fall 30: ist wegen einer röntgenologisch festgestellten Gelenkveränderung sehr interessant: G. K., w., 50 Jahre, dt., hatte mit 7 Jahren akute Polyarthritis mit zurückbleibendem Klappenfehler in Form einer Mitralinsuffizienz leichten Grades. Die Patientin war fast 43 Jahre ohne Rezidiv und Beschwerden. Sechs Monate vor Behandlungsbeginn erkrankte sie an schleichendem Fieber abends. Die Fingergelenke beiderseits waren geschwollen und schmerzhaft, Hand- und Sprunggelenke leicht geschwollen. Serologische Aktivitätszeichen waren bei mehreren Kontrollen nie vorhanden. Ebensowenig konnte der Rheumafaktor nachgewiesen werden. Der A S T erreichte in 32 Wochen nach dem Beginn 500 E. und in einem Jahre 625 E., nach weiteren 32 Wochen normalisierte er sich auf 166 E. nach kombinierter Therapie mit Penicillin, Prednisolon und Salicylaten. Röntgenologische Aufnahmen zeigen stärkere Einengung der Gelenkspalte der Finger-

mittel- und Endgelenke bei klein-zystischen Aufhellungen im Bereiche des os naviculare rechts und des os capitatum beiderseits nahe der Basis des fünften Metacarpalgelenkes. Diese Veränderungen wurden vom Röntgenologen als geringe Zeichen einer chronischen Polyarthritis von mehr destruktivem Typ gedeutet.

Folgende Kurve stellt diesen besonderen Verlauf dar.

Abbildung 23:



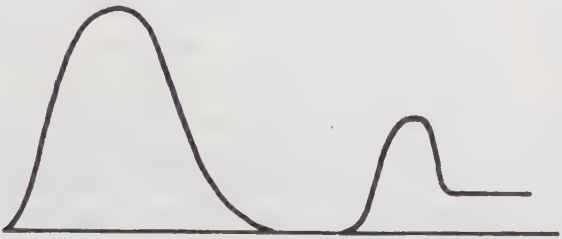
Fall 31: G.G., w., 46 Jahre, dt., erkrankte mit 9 Jahren nach Scharlach an einer akuten Polyarthritis milderer Ausprägung mit oligoarthritischer Symptomatik (Kniegelenke). Mit 44 Jahren unterzog sie sich der Tonsillektomie. Einen Monat danach bekam sie Schmerzen im rechten Kniegelenk, weitere fünf Monate später wurde das linke Sprunggelenk geschwollen, während das rechte nur gelegentlich schmerzte. Sieben Monate nach der Tonsillektomie kam es zur Schwellung des rechten Kniegelenkes. Die B K S war mit 27/60 mm erhöht. Die Elektrophorese ergab eine Hypergammaglobulinämie. C r P und Rheumafaktor waren negativ. Der A S T sank von ursprünglich 833 E. in 43 Wochen auf 625 E. unter dauernder Penicillintherapie. Die Beschwerden sind bisher unbeeinflußt.

Fall 32: D.M., m., 34 Jahre, dt., erkrankte mit 13 Jahren an einer akuten Polyarthritis mit Herzbeteiligung (Mitral- und Aortenvitium). Nachdem der Patient über 15 Jahre beschwerdenfrei war, erkrankte er ein halbes Jahr vor Behandlungsbeginn an Schwellungen in beiden Zeigefingergrundgelenken und im rechten Handgelenk, und an einer Schwellung der vierten Zehe links. Gleichzeitig bestand Bewegungsschmerz in der LWS und im Ileosakralgelenkbereich. Die B K S war mit 36/62 mm erhöht, der A S T betrug 833 E. Weder orale noch parenterale Penicillintherapie vermochte die Beschwerden bisher zu beeinflussen. Auch der A S T senkte sich lediglich in einem Jahr auf 625 E.

Fall 33: E.B., w., 33 Jahre, dt., litt 5 Jahre an rezidivierenden leichten Gelenkbeschwerden in beiden Hand-, Finger-, Ellbogen-, Knie- und Schultergelenken, die erstmals nach häufigen Anginen aufgetreten waren. Nach einer Tonsillektomie, die ein Jahr später durchgeführt wurde, war die Patientin vorübergehend sechs Monate beschwerdenfrei; dann traten wieder Anginen und Gelenkbeschwerden auf. Die B K S war vor Behandlung 9/24 mm. Der ursprüngliche A S T hat sich unter der Penicillintherapie von 400 E. auf 125 E. normalisiert.

Die Remissionen dauerten bei diesen Fällen 35 Jahre, 15 Jahre und 6 Monate. Folgende Kurve charakterisiert diese Verlaufsform, ohne die sehr unterschiedliche Dauer der einzelnen Remissionen darzustellen.

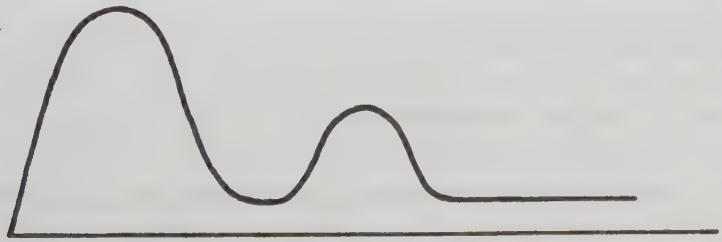
Abbildung 24:



Fall 34: B. Sch., w., 16 Jahre, dt., erkrankte mit 12 Jahren an akuter Polyarthritis. Trotz dauernder Penicillinabschirmung sank der A S T binnen 4 Jahren nie unter 625 E. Während dieser Zeit hatte die Patientin nie Fieber, es waren jedoch laufend Gelenkbeschwerden vorhanden. Vier Wochen vor dem Rezidiv hatte sie Angina. Das Rezidiv manifestierte sich in beiden Handgelenken und im rechten Kniegelenk. Nach dem Rezidiv normalisierte sich der A S T (250 E.). Im E K G wurden Zeichen einer Myocarditis entdeckt. Die Polyarthritis wurde auch nach dem Rezidiv nicht durch die Penicillintherapie zum Abklingen gebracht.

Die Kurve in der folgenden Abbildung ist eine Darstellung der chronischen Verlaufsform der Polyarthritis nach akutem Beginn mit aufgepfropftem Rezidiv während des chronischen Verlaufes.

Abbildung 25:



Fall 35: B. H., w., 45 Jahre, dt., litt drei Jahre vor Behandlungsbeginn an schlechtem Allgemeinbefinden und Schmerzen in der HWS. Zu dieser Zeit hatte sie keine Angina. Ein Jahr später trat ein Erythema nodosum in beiden Unterschenkeln auf, dem multiple Gelenkbeschwerden folgten. Es wurde von anderer Seite bei einem stationären Aufenthalt eine Myocarditis und Mitralinsuffizienz diagnostiziert. Unter der Therapie mit Penicillin und Prednison normalisierte sich der A S T von 500 E. in einem Jahr auf 250 E. Die Gelenkbeschwerden dauern unbeeinflußbar weiter an. Nach zwei Jahre dauernder Polyarthritis sind jetzt Ellbogen- und Kniegelenke und HWS beteiligt. Ein Rheumafaktor wurde nie gefunden.

Folgende Kurve charakterisiert diesen Verlauf.

Abbildung 26:

Fall 36: E. K., m., 41 Jahre, dt., leidet seit 10 Jahren an Schmerzen und Schwellungen beider Kniegelenke. Es wurde eine chronische Tonsillitis mit häufigen Anginen in der Vorgeschichte diagnostiziert. Der Rheumafaktor war immer negativ, der A S T laufend erhöht (625 E.). Unter Dauertherapie mit Penicillin wurde der Patient nach einem Jahre gebessert.

Folgende Kurve stellt diesen chronischen Verlauf der Polyarthritis dar.

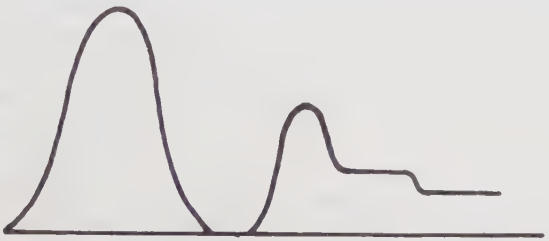
Abbildung 27:

Fall 37: T. D., w., 30 Jahre, dt., erkrankte mit 9 Jahren an akuter Polyarthritis. Später hatte sie wieder häufige Anginen. Mit 14 Jahren erlitt sie ein Rezidiv der Polyarthritis. Seitdem bestehen dauernde Gelenkbeschwerden. Es bildete sich ein schweres kombiniertes Mitralvitium aus. Mit 29 Jahren erkrankte die Patientin an einem Erythematodes der Haut, der mit Corticoiden zur Abheilung gebracht werden konnte. - Bedeutend ist der röntgenologische Befund beider Hände: Deutliche Zeichen einer chronischen Polyarthritis, vorwiegend im Handwurzelbereich rechts mit Verkürzung und cystischer Degeneration, vorwiegend der distalen Handwurzelbreite. Stärkere Demineralisation der Handgelenkteile beiderseits mit mä-

ßiger Einengung der Gelenkspalte vorwiegend im Bereiche der Fingergelenke. - Ein Rheumafaktor wurde bei der Patientin nic gefunden. Mit Penicillin und Corticoiden sind die Gelenkbeschwerden in einem erträglichen Maß zu halten.

Folgende Kurve charakterisiert diese chronische Verlaufsform mit einer Remission von fünf Jahren.

Abbildung 28:



5) Streptokokken- Rheumatismus ohne Gelenkbeteiligung

Fall 38: E. D., w., 58 Jahre, dt., hatte keine Angina in der Vorgeschichte. Die B K S war nie beschleunigt. Der A S T zeigte eine maximale Erhöhung von 833 E. Die Patientin leidet an einer rheumatischen Myocarditis. Eine Arthritis trat nie auf.

Fall 39: P. F., w., 33 Jahre, dt., hatte ebenfalls keine Angina in der Vorgeschichte. Es besteht ein kombiniertes Mitralvitium mit dem klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz. Eine Polyarthritis war nie aufgetreten. Die B K S ist normal. Der A S T erreichte Werte von 3 200 E. und ist trotz langdauernder Penicillintherapie nicht zu normalisieren.

Fall 40: Bei B. B., m., 23 Jahre, dt., wurde eine rezidivierende rheumatische Karditis diagnostiziert. Der A S T betrug wechselnd 500 E. und 625 E. Gelenkbeschwerden waren nie aufgetreten.

Durch folgende graphische Darstellung werden diese Verlaufsformen nur mit Herzmanifestationen charakterisiert.

Abbildung 29:

Bei den neun Fällen der chronischen Streptokokken-Rheumatismen wurden röntgenologische Aufnahmen beteiligter Gelenke gemacht. Obwohl nach Abklingen des Streptokokken-Rheumatismus im allgemeinen keine Skelettveränderungen zurückbleiben, wurden von verschiedenen Autoren röntgenologische Symptome beim chronischen rheumatischen Fieber beschrieben, wie wir auf der Seite 10 erörtern. In unserem Krankengut sind zwei derartige Fälle, bei denen sich Gelenkveränderungen aus rezidivierendem rheumatischem Fieber entwickelten: Patientin G. K., 50 Jahre alt (Fall 30), und Patientin T. D., 30 Jahre alt (Fall 37).

DISKUSSION

Die akute Polyarthritis galt früher als eine Erkrankung des Kindesalters. Am meisten betroffen ist nach den bisherigen Beschreibungen das Alter zwischen 8 und 18 Jahren (13, 14, 17, 20, 40, 41, 54).

In den letzten Jahrzehnten - ob dies mit dem Beginn der Sulfonamid- und Penicillinära bzw. dem verbesserten Lebensstandard in allen Ländern unserer Klimazone in Zusammenhang gebracht werden kann, ist umstritten (20, 37, 38, 39) - zeichnete sich immer deutlicher ein Wandel der Erkrankung ab, und zwar hinsichtlich des Erkrankungsalters, der Krankheitsaktivität, des zeitlichen Verlaufs und der Organmanifestationen (3, 5, 8, 13, 21, 22).

Es werden immer mehr Erkrankungen im Erwachsenenalter gesehen. Die Krankheitsaktivität ist in diesen Fällen meist abgemildert. KÖLLE (87) berichtet auch von einer Abmilderung der Erkrankung bei Kindern. Auch in dem von uns untersuchten Krankengut sind alle diese Charakteristika des Wandels zu erkennen. Verläufe im bisherigen Sinne bei Erwachsenen haben in unserem Krankengut noch vorwiegend nach Deutschland zugezogene Studenten und Arbeiter aus Ländern des östlichen Mittelmeeres. Möglicherweise liegt bei diesen Personen eine andere Immunitätslage bei geringerer Streptokokkendurchsuchung vor, wozu dann hier die verstärkte Exposition vor allem in Sammelunterkünften kommt. Mit dem Wandel der Erkrankung, insbesondere was die variablen Verlaufsformen betrifft, ergeben sich nomenklatorische Schwierigkeiten, die wohl früher nie so aktuell waren.

Aus dem Krankengut unserer Rheumatiker-Ambulanz von über 2 000 Fällen haben wir 40 Fälle mit Erkrankungen aus dem Formenkreis des rheumatischen Fiebers im weiteren Sinne genau erfaßt und ausgewertet. Darunter waren nur 9 Fälle mit einer typischen akuten Polyarthritis im Alter von 15 bis 43 Jahren, davon 2 mit normalem Antistreptolysintiter trotz anamnestischer Angina innerhalb von etwa 2 Wochen vor Ausbruch der Erkrankung. Von diesen 9 typischen Fällen waren auffallenderweise 5 Patienten Angehörige südlicher Staaten (Griechenland, Türkei, Libanon, Italien), die erst seit kurzer Zeit in München wohnten und ihre Erkrankung im Alter zwischen 21 und 43 Jahren bekamen. Die zwei Münchner Einwohner waren 20 und 33 Jahre alt. Daneben betreuten wir einen jungen Münchner mit 15 Jahren unter einer Penicillinprophylaxe, der mit 5 Jahren eine typische akute Polyarthritis hatte und seitdem beschwerdefrei geblieben war. Alle genannten Ausländer hatten das typische Fieber, von den 2 erwachsenen Deut-

schen nur einer, ein Ausländer hatte eine kardiale Beteiligung, die übrigen Patienten dieser Gruppe nicht.

Nur diese insgesamt 9 Patienten hatten also eine klassische akute Polyarthritis.

Sieben weitere Patienten im Alter von 13 bis 36 Jahren, darunter ein Grieche, wiesen eine ausgesprochen milde Verlaufsform einer akuten Polyarthritis auf, davon zwei Fälle mit kardialer Beteiligung. Alle anderen 24 Patienten, die ausnahmslos Deutsche waren, wiesen weitere atypische Verlaufsformen auf, wenn man von postmorbiden Arthralgien und rezidivierenden Verläufen absieht, bei denen die Rezidive meist jedoch auch nur einen milden Charakter hatten. In den Abbildungen 15-29 sind diese Verläufe schematisch dargestellt.

Man könnte die Erscheinungsformen des Streptokokken-Rheumatismus in folgende Gruppen einteilen:

a) Typische akute Polyarthritis (Fälle 1-9)

b) und ihre Variante mit mildem Verlauf (Fälle 10-16)

c) Atypische Erkrankungen üblicher oder nur bis zu etwa 6 Monaten verlängerte Krankheitsdauer (Fälle 17-22)

d) Akut-protrahierte Verlaufsformen oft über 9-12 Monate verlängerter Krankheitsdauer (Fälle 17-22)

e) Subakute Polyarthritis mit Ausheilung in der Zeit von 2 und sogar mehreren Jahren (Fälle 25-28)

f) Ausgesprochen chronische Verlaufsformen ohne Anzeichen für eine Ausheilung (Fälle 29-37)

g) Alleinige Herzmanifestationen (Fälle 38, 39, und 40)

Bei der Einteilung gingen wir davon aus, daß wir Fälle, die im Beobachtungszeitraum von mehr als 3 Jahren nicht ausgeheilt waren, zu den chronischen Verlaufsformen zugeordnet haben.

Von den meisten Autoren (1, 8, 22, 23, 24, 30) werden als subakute Polyarthritis diejenigen Erkrankungsbilder bezeichnet, die spätestens in 2 Jahren ausheilen. In unserer Kasuistik sind zwei solche Fälle (27 und 28). Wir haben indessen einen Fall (26), der binnen 3 Jahren ausheilte, und einen Fall (25), der in 7 Jahren vom

Beginn der Gelenkbeschwerden ausheilte. Diese Krankheitsbilder haben wir nicht zu den chronischen Verlaufsformen, sondern zu subakuter Polyarthritis gerechnet. Es erscheint hier doch möglich, daß auch von uns als chronische Verlaufsformen bezeichneten Fälle einige noch zur Ausheilung kommen. Auffallend ist jedoch, daß von 9 Fällen, die wir als chronisch klassifiziert haben, sechs eine Herzbeteiligung aufwiesen. Dagegen hatten, als subakut eingestuften Fälle, keine Herzbeteiligung aufgewiesen. Auch in der Literatur wird angegeben, daß die als subakute Polyarthritis bezeichneten Krankheitsbilder keine Herzbeteiligung erkennen lassen.

Von den insgesamt 24 atypischen Fällen hatten alle einen Anhalt für auslösende oder wiederholte Streptokokkeninfektionen (davon 84 % einen erhöhten AST), 12% hatten Fieber zur Zeit der Behandlung bei uns, und 37 % hatten eine Herzbeteiligung. Entgegen unserem anfänglichen Eindruck einer geringen Herzbeteiligung im Erwachsenenalter liegt die Quote bei den atypischen Formen also mit 37 % doch relativ hoch. Es fiel allerdings auf, daß häufig eine Myokarditis statt der sonst meist vorwiegenden Endokarditis bestand. In 9 Fällen waren außer den großen Gelenken auch kleine Gelenke der Finger oder Zehen befallen. Ein Erythema annulare sahen wir dreimal; subkutane Knötchen oder eine Chorea sahen wir nie in unseren hier aufgeführten Fällen. Dreimal fanden wir eine Nierenbeteiligung. Zu betonen ist noch, daß von den chronischen Verlaufsformen nur in einem Fall (36) durch intensive Penicillintherapie eine Besserung des Krankheitsbildes zu erzielen war, während der Antistreptolysintiter in 66 % der Fälle durch Penicillin normalisiert wurde (1).

Diese Vielzahl atypischer Verläufe zwingt zu Überlegungen bezüglich der Nomenklatur und Klassifikation. Bei diesen zweifellos zum Streptokokkenrheumatismus gehörenden Verlaufsformen sind die Symptome des akuten Verlaufs und des Fiebers meist nicht mehr erfüllt. Damit wären die Bezeichnungen "rheumatisches Fieber" und "akute Polyarthritis" nicht mehr hinreichend stichhaltig. Andererseits sind aber chronische Verläufe des Streptokokken-Rheumatismus nicht in die Gruppe der chronischen Polyarthritis einzureihen, da hierunter ein spezielles definiertes Krankheitsbild verstanden wird. Strittig ist noch ein als subakute Polyarthritis bezeichnetes Krankheitsbild bezüglich der Zugehörigkeit ätiologisch verschiedener Erkrankungen. Der hauptsächlichste Grund für die sich anbahnende Verwirrung der Meinungen dürfte darin zu suchen sein, daß bei der Nomenklatur vom vorherrschenden zeitlichen und symptomatischen Verlauf der Erkrankungen ausgegangen wird. Unter diesen Verlaufsformen verbergen sich dann aber eben oft ätiologisch weitgehend verschiedene Krankheitsbilder. Man sollte deshalb an-

streben, zu Krankheitsbezeichnungen zu kommen, die mehr den ätiologischen bzw. pathogenetischen Momenten, soweit sie heute bekannt sind, Rechnung tragen.

Für den aufgezeigten Verlaufswandel des Streptokokkenrheumatismus können verschiedene Ursachen angeschuldigt werden, so z. B. eine zunehmende unterschwellige Durchseuchung der Bevölkerung mit A-Streptokokken, vielleicht auf Grund einer breiteren Anwendung der Antibiotica, obwohl ein solcher Einfluß von manchen Autoren bestritten wird. Die Tatsache, daß vorwiegend nur Arbeiter und Studenten aus südlichen Ländern an der akuten Polyarthritis typischer Form erkrankten, wirft die Frage nach einer etwaigen anderen Immunitätslage infolge geringerer Streptokokkendurchseuchung dieses Personenkreises und nach einem Einfluß der häufigen Unterbringung in Sammelunterkünften auf. Der Klimawechsel allein kann hierfür nicht angeschuldigt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Atypische Verlaufsformen der definierten Erkrankungen des rheumatischen Fiebers und der chronischen Polyarthritis wurden schon mehrfach beschrieben und zu definieren versucht. In dieser Arbeit wurden eigene Fälle aus dem Formenkreis des rheumatischen Fiebers ("akute Polyarthritis" nach deutschem Sprachgebrauch) bearbeitet. Es wurden dabei die verschiedensten Verlaufsformen herausgearbeitet, die teilweise weder durch Fieber noch durch einen akuten Verlauf gekennzeichnet waren. Sie hatten lediglich die Streptokokken-Genese gemeinsam. Auch gab es dabei ausgesprochene Verlaufsformen einer chronischen Polyarthritis ohne nachweisbaren Rheumafaktor, aber mit ständig erhöhtem Antistreptolysin-Titer.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) Hartmann, F.: Zeitschrift für Rheumaforschung 24, 161 (1965)

(2) Stoia, I. und Stoia, H.: Zeitschrift für Rheumaforschung 21, 308 (1962)

(3) Ott, V.R.: Monatskurse für die ärztliche Fortbildung 6, 268 (1966)

(4) Ott, V.R.: Nauheimer Fortbildungslehrgänge - 29. Tagung, 43-65 (1964)

(5) Ott, V.R.: Münchener Medizinische Wochenschrift 1, 1-8 (1965)

(6) Schoen, R.: Kongreß für innere Medizin LXV, 54-68

(7) Voit, K.: Medizinische Klinik 11-17, 421 (1961)

(8) Bopp, A: Zeitschrift für Rheumaforschung 24, Heft 1/2 (1965)

(9) Vorlaender, K.O., Oberhoffer, G. und Moers, H.: Die Medizinische Welt 45, 2374 (1960)

(10) Vorlaender, K.O.: Kongreß für innere Medizin LXV, 69-89

(11) Vorlaender, K.O.: Deutsches Medizinisches Journal 457-465 (1965)

(12) Tichy, H: Filia clinica internacional, Tomo XIV, Num. 2 (1964)

(13) Schaub, F.: Schweizerische Medizinische Wochenschrift 5, 129 (1961)

(14) Keith, C. - zitiert nach Holbrook, W.P.: "Rheumatic Fever", 39. Kapitel in "Arthritis" von Hollander, J., Sixth Edition, Lea & Febiger, Philadelphia (1962)

(15) Rammelkamp, C.H. jun., Denny, F.W. und Wannamaker, L.W., zitiert nach Schaub: Schweizerische Medizinische Wochenschrift 5, 129 (1961)

(16) Rammelkamp, C.H. jun.: Circulation 17, 842 (1958)

(17) Bland, E.F. und Jones, T.D.: Circulation 4, 836 (1951)

(18) Wilson, M.G.: "Rheumatic Fever", zitiert nach Ablard, G. und Larcan, A., Acta rheumatologica - Documenta Geigy 20, 36 (1963)

(19) Ravault, P.P. und Bouvier, M.: "Problèmes actuels de rhumatologie", 12-21, Verlag Zollikofer & Co., St. Gallen (1964)

(20) Wilson, M.G.: "Advances in Rheumatic Fever 1940 to 1961", The Commonwealth Found, Harper & Row, Publishers (1962)

(21) Ablard, G. und Larcan, A.: "Der akute Gelenkrheumatismus", Documenta Geigy 20 (1963)

(22) Kjörstard, H.: Acta medica scandinavica 158-337 (1957)

(23) Ablard, G. und Larcan, A.: Presse médicale 64, 1970 (1956)

(24) Chevallier, J.: "Problèmes acutels de rhumatologie", 23-31, Verlag Zollikofer & Co., St. Gallen (1964)

(25) Böni, A.: "Problèmes actuels de rhumatologie", 32-37, Verlag Zollikofer & Co., St. Gallen (1964)

(26) Coste, F.: "Problèmes actuels de rhumatologie", 38-39, Verlag Zollikofer & Co., St. Gallen (1964)

(27) David-Chaussé, J., David-Chaussé, F. und Seigneurin, R.: "Problèmes actuels de rhumatologie", 42-45, Verlag Zollikofer & Co., St. Gallen (1964)

(28) Lièvre, A., Etienne, J.P., Camus, J.P. und Hébrard Colette: "Problèmes actuels de rhumatologie", 46-50, Verlag Zollikofer & Co., St. Gallen (1964)

(29) de Sèze, S.: "Problèmes actuels de rhumatologie", 51-52, Verlag Zollikofer & Co., St. Gallen (1964)

(30) Ryckewaert, A. und de Sèze, S. - zitiert nach Bopp, A.: Zeitschrift für Rheumaforschung 24, Heft 1/2 (1965),
und nach de Sèze, S.: "Problèmes actuels de rhumatologie", Verlag Zollikofer & Co., St. Gallen (1964)

(31) Grenet, H.: "La maladie de Bouillaud, rhumatisme articulaire aigu et formes extraarticulaires", Vigot frères, Paris (1949)

(32) Jonsson - zitiert nach Bopp, A. (8)

(33) Bywaters, E.G.L. - zitiert nach Hartmann, F. (1)

(34) Bywaters, E.G.L. und Hartmann, F. - zitiert nach Hartmann, F. (1)

(35) Ravault, P.P. - zitiert nach Ablard, G. und Larcan, A. (21)

(36) Schoen, R. - zitiert nach Bopp, A. (8)

(37) Wilson, M.G., Wan Ngo Lim und Birch, Mc. A.A.: Journal of Chronic Deseases 7, 183 (1958)

(38) Bland, E.F.: Englisch Journal for Medicine 262/597 (1960)

(39) Callensee, W.: Medizinische Klinik, 1127-1130 (1962)

(40) Graser, F.: Monatskurse für ärztliche Bildung 6, 260-263 (1966)

(41) Edström, G.: Acta rheumatologica scandinavica 1, 145 (1955)

(42) Hollander, J.: "Arthritis", 663, Sixth Edition, Philadelphia (1962)

(43) Salazar-Mallén, M., Evans, E. und Balcazár, J.: American Heart Journal 53, 767 (1957)

(44) Grave, P.E.: Medical Journal Australia 1, 602 (1957)

(45) Lazar, H.P., Mass, G.J., Lipscomb, W.R., Hammond, J.H. und Rantz, L.A.:
American Medical Association - Arch. intern. Med. 100, 604 (1957)

(46) Slater, J.D.H. und Rosenbaum, S.:
Annals of Rheumatic Deseases 18, 285 (1959)

(47) Gray, F.G., Quinn, R.W. und Quinn, J.P.:
American Journal of Medicine 13, 400 (1952)

(48) Salazar-Mallén, M. und Rulfo, J.:
Ann. intern. Med. 42, 607 (1955)

(49) Behrend, T.: Zeitschrift für Rheumaforschung 22, 379-398 (1963)

(50) Lawrence, J.S. und Ball, J.: Ann. Rheum. Diseases 17, 160 (1958)

(51) Coburn, A.F.: Lancet I, 867 (1960)

(52) French, C.E. und Allen, J.R.: Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 87, 41 (1955)

(53) Köttgen, U. und Callensee, W.:
"Rheumatisches Fieber im Kindesalter", Enke Verlag Stuttgart (1961)

(54) Behrend, T.: Deutsche Med. Wschr. 90, 34, 1480 (1965)

(55) Yenal, O., Bilecen, L., Usman, N. und Lav, I.:
Zeitschrift für Rheumaforschung 23, Heft 1/2 (1964)

(56) Petersen, K.F.: Medizinische Klinik 59, 20, 808 (1964)

(57) Bywaters, E.G.L.: British Medical Bulletin 8, 343 (1952)

(58) Coburn, A.F.: Research in Med. Science ed. by D.E. Green, 380, New York (1950)

(59) Harris, T.N. und Harris, S.:
Am. Journal of Med. Science
217, 174 (1949)

(60) Lenoch, F.: Revue du Rhumatisme 25, 347 (1958)

(61) Rantz, L.A.: Med. Clin. N. Amer. 39, 339 (1955)

(62) Hartmann, F.: Kongreß für innere Medizin LXV, 27-54

(63) Grumbach, A.: Dtsch. Med. Wschr. 501 (1959)

(64) Christ, F.: Erg. inn. Med. XI, 379 (1959)

(65) Rammelkamp, C.H. u.a.. - zitiert nach Vorländer, K.O. (10)

(66) Klinge, P.: Ergebnisse allg. Path. u. path. Anatomie
27, 1 (1933)

(67) Murphy, G.E.: Medicine 39, 289 (1960)

(68) Böni, A.: Archiv für physikalische Therapie,
Heft 4, 196 (1951)

(69) Christ, P., Vanek, E., Schiessl, R., Krachudel, K.N. und Becker, Hj.:
Zeitschrift für Rheumaforschung 20, Heft 3/4
(1961)

(70) American Heart Association, Comitee Report
on prevention of rheumatic fever and bacterial
endocorditis through control of straptococcal
infections.
Circulation 21, 151 (1960)

(71) Begg, Thomas B., Kerr J.W. und Knowles B.R.:
Brithis Medical Journal 5299, 223 (1962)

(72) Jonson Eloise E., Stollerman Gene M. und Grassman, Burton J.:
Journal of the American Medical Association,
Vol. 190, 407-413, (1964)

(73) Schaub F. und Rossier P.H.:
Helv. med. Acta 24, 622 (1957)

(74) Wiesener, H.: Die Therapiewoche 12, 22, 970 (1962)

(75) Emmrich, R.: Kongreß für innere Medizin LXVIII, 458-477

(76) Tichy, H. und Seifert, H. - zitiert nach Emmrich, R. (75)

(77) Müller, W.: Fortschritte der Medizin 80, 13 (1962)

(78) Tichy, H.: Das deutsche Gesundheitswesen XVIII, 917-920

(79) Tichy, H.: Folia clinica internacional, Tomo XIII, Núm. 9, Editorial Glarma (1963)

(80) Rugiero, H., Tschoulamjan, A., Simonovich, I., Castelano, S.J., de Giacosa y Srta, A.P. und Páez, A.M.: Revista de la Asociacion medica argentina, Volumen 76, 11 (1962)

(81) Windblad, Malmors und Wilander: Acta Med. Scand. 133, 358 (1949)

(82) Schierz, G. und Sander, C.: Zeitschrift für Immunitäts- und Allergieforschung 129, 427 (1965)

(83) Schupp, E.: Therapeutische Berichte "Bayer" 1 (1960)

(84) Steffen, C.: Deutsches Medizinisches Journal 16, Heft 14 (1965)

(85) Seifert, H.: Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete 15, 12, 589 (1960)

(86) Rogers, L.S.A.M.A.: Arch. Otolaryngology 67, 569 (1958)

(87) Kölle, G.: "Diagnostische Schwierigkeiten des rheumatischen Fiebers im Kindesalter unter spezieller Berücksichtigung der Differentialdiagnose zum Morbus Still" -

Internationales Symposion im Schloß Reinhardsbrunn bei Friedrichroda/Thüringen, 16-18. Mai 1966

(88) Mathies, H. und Schattenkirchner, M.:
"Verlaufsformen des rheumatischen Fiebers im Erwachsenenalter" - Internationales Symposion im Schloß Reinhardsbrunn bei Friedrichroda/Thüringen, 16.-18. Mai 1966

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Hartwig Mathies, der mir das Thema meiner Arbeit freundlicherweise überlassen hat, und Herrn Dr. med. Manfred Schattenkirchner, der mich bei Ausarbeitung meiner Arbeit tatkräftig unterstützte, gilt mein herzlichster Dank für ihre liebenswürdige Hilfe.

Herrn Prof. Dr. med. Walter Seitz danke ich für seine Hilfe, die er mir zur Fortsetzung des Studiums hier in München angedeihen ließ.

L e b e n s l a u f

Am 26. März 1922 wurde ich als erster Sohn des Richard Havel und seiner Frau Maria, geborene Brátova, in Úpice, Böhmen, geboren. Dort besuchte ich mit meiner Schwester Vera die Volksschule. Seit dem Jahre 1933 bis zum Jahre 1941 besuchte ich die Realgymnasien in Dvur Králové (Königinhof), in Trutnov (Trautenau), Úpice (Eipel) und Jaromer (Jermer), wobei der häufige Schulwechsel durch die damaligen Besatzungsverhältnisse bedingt war. Mein Abitur bestand ich am 27. Mai 1941 auf dem Realgymnaisum in Jaromer.

Mein Studium der Humanmedizin begann in der Medizinischen Fakultät der Karlsuniversität in Prag nach dem Kriegsende, als die tschechischen Hochschulen, seit Herbst 1939 geschlossen, wieder ihre Ausbildungstätigkeit aufnahmen.

Später wurde ich aus politischen Gründen in Haft genommen und vom Staatsgericht in Prag verurteilt. Nach meiner Entlassung mit Tausenden anderen politischen Häftlingen auf Bewährung im Mai 1960 mußte ich als Hilfsarbeiter in verschiedenen Gebieten Böhmens arbeiten. Im Sommer 1964 ist mir die Flucht aus meiner Heimat gelungen. Nach München kam ich im Februar 1965, nachdem ich als ausländischer Flüchtling anerkannt worden bin.

Seit dem Sommersemester 1965 setzte ich mein medizinisches Studium an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität fort.